

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 11 月 8 日 (08.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/83460 A1(51) 国際特許分類: C07D 239/42, 401/12, 403/12, 413/12,
401/14, 403/04, 405/14, 413/14, 498/04, 471/04, 513/04Kohei [JP/JP]; 〒333-0815 埼玉県川口市北原台2丁目
22番地4号 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/02034

(74) 代理人: 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒
540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMP
ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 3 月 15 日 (15.03.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-130371 2000 年 4 月 28 日 (28.04.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製
薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP];
〒541-8505 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
Osaka (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山田幸一郎
(YAMADA, Koichiro) [JP/JP]; 〒349-0212 埼玉県南埼
玉郡白岡町新白岡3丁目34番地7 Saitama (JP). 松木健
司 (MATSUKI, Kenji) [JP/JP]; 〒355-0811 埼玉県比企
郡滑川町大字羽尾1093番地5 Saitama (JP). 大森謙司
(OMORI, Kenji) [JP/JP]; 〒336-0003 埼玉県浦和市元
町1丁目16番6号 Saitama (JP). 吉川公平 (KIKKAWA,

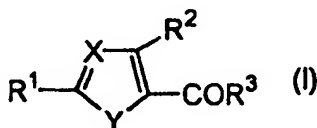
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

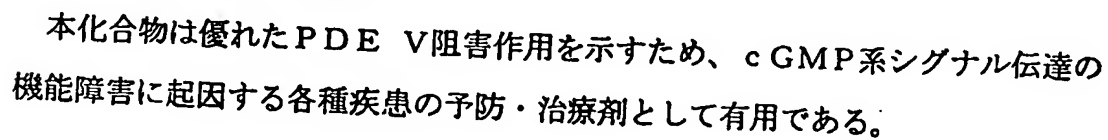
(54) Title: CYCLIC COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 環状化合物

(57) Abstract: Compounds of the general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof [wherein X is =CH- or =N-; Y is -NH-, -NR⁴-, -S-, -O-, -CH=N-, -N=CH-, -N=N-, -CH=CH-, or the like; R¹ is lower alkoxy, amino, a nitrogenous heterocyclic group, or a hydroxyl group substituted with a heterocyclic group (wherein each group may be substituted); R² is either a lower alkylamino or lower alkoxy group which may be substituted with aryl, or a lower alkoxy group substituted with a nitrogenous aromatic heterocyclic group; and R³ is aryl, a nitrogenous heterocyclic group, lower alkyl, lower alkoxy, lower cycloalkoxy, a hydroxyl group substituted with a nitrogenous heterocyclic group, or amino (wherein each group may be substituted), or alternatively, R³ and the substituent of Y may be united to form a lactone ring]. The compounds exhibit excellent PDE V inhibitory activity and are useful as preventive or therapeutic agents for various diseases due to dysfunction of the signal transduction through cGMP.

[続葉有]

一般式(I):



明 細 書

環状化合物

5 技術分野

本発明はc GMP特異的ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害作用(PDE V阻害作用)を有し医薬として有用な新規環状化合物およびその製法に関する。

背景技術

10 一般に、細胞内セカンドメッセンジャーであるc GMPは、生体内の組織に広く分布するホスホジエステラーゼにより分解され不活性化されるが、該PDE活性を阻害すると、細胞内のc GMPの濃度が上昇し、その結果、種々の薬理作用、例えば、血管平滑筋弛緩作用、気管支平滑筋弛緩作用、血小板凝集抑制作用等が発現することが知られている。

また、このようなc GMP特異的PDE阻害作用(即ち、PDE V阻害作用)
15 を有する化合物は、c GMP系シグナル伝達の機能障害に起因する各種疾患、例えば、高血圧症、狭心症、心筋梗塞、慢性および急性心不全、肺高血圧症(WO 96/05176等)、前立腺肥大(オーストラリア特許公開9955977)等の治療に有用であることが知られており、さらに女性性機能不全 [Vemulapalli
ら、ライフ・サイエンス、第67巻、第23-29頁(2000年) (Life
20 Sciences)]、糖尿病性胃不全麻痺 [Watkins ら、ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション、第106巻、第373-384頁(2000年)
(J. Clin. Invest.)]、アカラシア [Bortolotti ら、ガストロエンテロロジー、
第118巻、第253-257頁(2000年) (Gastroenterology)]、下痢
[Mule ら、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第127
25 巻、第514-520頁(1999年) (Br. J. Pharmacol.)]、便秘 [Bakre ら、
ジャーナル・オブ・セルラー・バイオケミストリー、第77巻、第159-167
7頁(2000年) (J. Cell. Biochem.)]、喘息 [Turner ら、ブリティッシュ
ュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第111巻、第1198-1204
頁(1994年) (Br. J. Pharmacol.)] の治療に用いうる可能性も報告されてい

る。

さらに、PDE V阻害作用を有する1-〔4-エトキシ-3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ〔4,3-d〕ピリミジン-5-イル)フェニルスルホニル〕-4-メチルピペラジン〔一般名；シルデナフィル(Sildenafil)〕が陰茎勃起不全等の疾患の治療に有用であることも報告されている [Boolell ら、ザ・ジャーナル・オブ・ウロロジー サプリメント、第155巻、第5号、第495A頁739 (1996年) (The Journal of Urology, Supplement)、Terrett ら、パイオオルガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ、第6巻、第15号、第1819頁 (1996年) (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters) およびBallard ら、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー プロシーディング・サプリメント、第118巻、153 P (1996年) (British Journal of Pharmacology, Proceeding Supplement)]。

しかしながら、シルデナフィルには、頭痛、顔面紅潮、消化管障害、鼻炎、色覚異常および勃起持続症等の副作用があることも報告されている [Irwin ら、ザ・ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン、第338巻、第20号、第1397-1404頁 (1998年) (The New England Journal of Medicine)、Morales ら、インターナショナル・ジャーナル・オブ・インポテンス・リサーチ、第10巻、第2号、第69-73頁 (1998年) (International Journal of Impotence Research) および Goldenberg、クリニカル・セラピューティクス、第20巻、第6号、第1033-1048頁 (1998年) (Clinical Therapeutics)]。

また、イヌの実験において、シルデナフィルは網膜組織の光応答の影響に関してPDE VI阻害作用と相関していることが報告されており [Morales ら、インターナショナル・ジャーナル・オブ・インポテンス・リサーチ、第10巻、第2号、第69-73頁 (1998年) (International Journal of Impotence Research)]、一方、網膜のPDE VIが視覚機能において重要な役割を奏していることも報告されている [Morales ら、インターナショナル・ジャーナル・オブ・インポテンス・リサーチ、第10巻、第2号、第69-73頁 (1998

年) (International Journal of Impotence Research) および Estrade ら、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第352巻、第157-163頁(1998年) (European Journal of Pharmacology)]。

発明の開示

- 5 本発明は、優れたホスホジエステラーゼV (PDE V) 阻害作用を有し、かつ副作用の少ない陰茎勃起不全の予防・治療薬として有用な新規環状化合物を提供するものである。さらに、本発明は、このような新規環状化合物の製法をも提供するものである。

本発明は、一般式(I)：



(式中、Xは、式： $=CH-$ または $=N-$ 、

Yは、式： $-NH-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-N=C$
 $H-$ 、 $-N=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $\begin{array}{c} -C=N- \\ | \\ R^5 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} H \\ | \\ -C=C- \\ | \\ R^6 \end{array}$ 、または
 $\begin{array}{c} -N=C- \\ | \\ R^7 \end{array}$ 、

- 15 R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基、

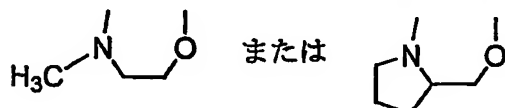
- R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、
 20 含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置換アミノ基、

- R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよ
- 25

い含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基、

R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、または置換されていてもよいアミノ基を表し、

- 5 また、 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 は、 R^3 と互いに結合し、式：



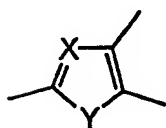
で表されるラクトン環を形成していてもよい、但し、

- 10 Xが、式： $=N-$ であり、Yが、式： $-CH=N-$ または $-N=CH-$ であり、 R^2 が、置換されていてもよいアリール基で置換されたメチル基でモノ置換されたアミノ基であり、そして R^3 が、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換低級アルキル基でモノ置換されたアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基でモノ置換されたアミノ基、または置換されていてもよいシクロ低級アルキル基でモノ置換されたアミノ基である場合は、

- 15 R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基を表す。)

で示される環状化合物またはその薬理的に許容し得る塩を提供するものである。
発明を実施するための最良の形態

- 20 本発明の化合物(I)において、式：



(式中、XおよびYは前記に同じ)

- 25 で示される環としては、ベンゼン環または5～6員の単環式含窒素複素環式基が挙げられ、さらに具体的には、フェニル基、またはピロリル基、チエニル基、フリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1,2,4-トリアジニル基等の5～6員の芳香族単

環式含窒素複素環式基が挙げられる。

5 R^1 で示される「置換されていてもよい低級アルコキシ基」としては、シクロ低級アルキル基、水酸基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、アリール基、低級アルコキシアリール基、水酸基置換低級アルキルアリール基、ハロゲン原子置換アリール基、フリル基、ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、水酸基置換低級アルキルピリジル基、低級アルキルピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基およびモルホリニル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルコキシ基が挙げられる。

10 R^1 で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、水酸基、低級アルコキシ基、ピリジル基、低級アルキルアミノ基、シアノ基、フェニル基、低級アルコキシ基および/またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、インダニル基および水酸基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、あるいはインダニルアミノ基が挙げられる。

15 R^1 で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の含窒素複素環式基としては、5～14員単環式もしくは二環式含窒素複素環式基、より具体的には、5～6員の単環式含窒素複素環式基および8～12員の二環式含窒素複素環式基があげられ、さらに具体的には、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基等の5～6員の非芳香族単環式含窒素複素環式基、1H-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル基、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル基、5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-7-イル基等の前記5～6員の非芳香族単環式含窒素複素環式基に5～6員の芳香族単環式含窒素複素環が縮合した8～10員の二環式含窒素複素環式基が挙げられる。これらの含窒素複素環式基は、水酸基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、ピリジル基、ピリミジニル基、ホルミル基、メシル基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルキル基、カルバモイル基、ベンゼン環が低級アルコキシ

基で置換されたベンジルアミノ基、およびベンゼン環がハロゲン原子で置換されたベンジルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい。

5 R^1 で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基」としては、ピペリジル基、低級アルキルピペリジル基、およびピリジル基から選ばれる含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基が挙げられる。

10 R^2 で示される「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、5～10員単環もしくは二環式芳香族炭化水素基があげられ、具体的には、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。その「置換されていてもよいアリール基」の置換基としては、「置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基」の場合は、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシピリジル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、
15 低級アルキレンジオキシ基、シアノ基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基および低級アルキルスルフィニル基が挙げられ、これらから選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい。また「置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルコキシ基」の場合は、該アリール基は、低級アルコキシ基、ハロゲン原子およびシ
20 アノ基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい。

R^2 で示される「含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基」としては、例えば、ピリジル基、ピリミジニル基およびピラジニル基から選ばれる同一または異なる1～3個の含窒素芳香族複素環式基で置換された低級アルコキシ基が挙げられる。

25 R^2 で示される「置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基」としては、例えばインドリル基、ピリミジニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、低級アルキルピリミジニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基およびジヒドロベンゾイミダゾリル基から選ばれる同一または異なる1～4個の置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基

が挙げられる。

5 R^3 で示される「置換されていてもよいアリール基」としては、低級アルコキシ基および低級アルキルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいアリール基または1～2個の低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいアリール基が挙げられる。また、「アリール基」としては、
5-10員単環もしくは二環式芳香族炭化水素基が挙げられ、具体的には、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

10 R^3 で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基としては、5～6員の単環式含窒素複素環式基があげられ、具体的にはピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等の5～6員の非芳香族単環式含窒素複素環式基やピリミジニル基、ピリダジニル基、ピリジル基、イミダゾリル基等の5～6員の芳香族単環式含窒素複素環式基が挙げられる。この含窒素複素環式基は低級アルキル基、水酸基、アミノ基、クロロスルフィニルオキシ基およびピペリジルオキシスルフィニルオキシ基から選ばれる同一または異なる1～
15 4個の基で置換されていてもよい。

R^3 で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」としては、モルホリニル基、ピリジル基、低級アルキルスルホニル基およびジ低級アルコキシホスホリル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキル基が挙げられる。

20 R^3 で示される「置換されていてもよい低級アルコキシ基」としては、ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルキルアミノ基、ピラジニル基、フェニル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ピリミジニル基置換オキシ基、ピリジル基置換オキシ基、ピリミジニル基置換低級アルコキシ基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、N-低級アルキル-N-
25 ピリミジニルアミノ基、ジ低級アルキルジオキソラニル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ピリジルカルボニルアミノ基、水酸基、ピペリジル基および低級アルキルピペリジル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルコキシ基が挙げられる。

R^3 で示される「置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基」としては、

例えば、水酸基で置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基が挙げられる。

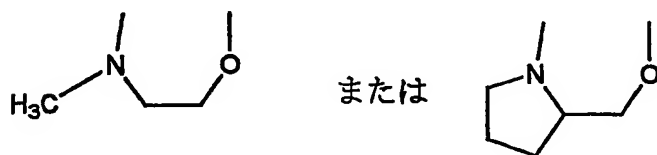
R³で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基」としては、例えば、ピリミジニル基およびシアノ基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基が挙げられる。

R³で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、(i) 低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(i i) シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノ基、ピリジル基、低級アルキルピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、水酸基置換低級アルキルモルホリニル基、シアノ低級アルキルモルホリニル基、水酸基置換ピペリジル基、オキソ基置換ピペラジニル基、低級アルキルピペラジニル基、低級アルキルスルホニルピペラジニル基、ピロリジニル基、低級アルキルピロリジニル基、低級アルキルピラジニル基、テトラヒドロフラニル基、低級アルコキシフェノキシ基、低級アルコキシピリジルアミノ基およびピリミジニルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、(i i i) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、(i v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、(v) ピリミジニル基、(v i) 低級アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基、(v i i) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、(v i i i) オキソ基で置換されていてもよいベンズ [b] モルホリニル基、および (i x) モルホリニル基、(x) 低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、水酸基置換低級アルカノイル基、ホルミル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、および低級アルキルアミノ低級アルカノイル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいピペリジル基、(x i) 保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基およびピリミジニル基置換オキシ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、および (x ii) 低級アルキル基および低

級アルコキシカルボニルで置換されていてもよいピリミジニルアミノ基、から選ばれる同一または異なる 1 ～ 2 個の基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

また、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基の保護基としては、ホルミル
5 基、低級アルカノイル基等が挙げられる。

R⁴、R⁵、R⁶またはR⁷で示される「置換されていてもよいアリール基」としては、低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、「置換されていてもよい含窒素複素環式基」としては、水酸基、低級アルキル基、または水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、「含窒素複素環式基」としては、5～14員単環式もしくは二環式含窒素複素環式基、より具体的には、5～6員の単環式含窒素複素環式基および8～12員の二環式含窒素複素環式基が挙げられ、さらに具体的には、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基等の5～6員の非芳香族単環式含窒素複素環式基、1H-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル基、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル基、5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-7-イル基等の前記5～6員の非芳香族単環式含窒素複素環式基に5～6員の芳香族単環式含窒素複素環が縮合した8～10員の二環式含窒素複素環式基が挙げられる。「置換されていてもよい低級アルコキシ基」としては、低級アルコキシ基、「置換されていてもよいアミノ基」としては、含窒素複素環式基置換低級アルキル基、水酸基置換シクロ低級アルキル基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられ、また、R³と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい。

また、上記本発明の化合物において、置換基の数を特に記載していない場合は、
25 複数の場合をも含む（例えば、低級アルキルアミノ基の場合は、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基を含む）ものである。

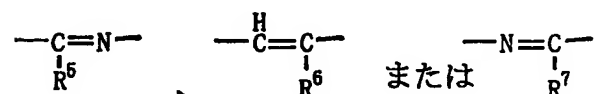
本明細書を通じて、低級アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプ

ロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル等の炭素数1～6の直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等の炭素数1～6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基を意味する。低級アルカノイル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル等の炭素数2～7の直鎖または分岐鎖アルカノイル基を意味する。シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の炭素数3～8のシクロアルキルを意味する。低級アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン等の炭素数1～6の直鎖または分岐鎖アルキレン基を意味する。アリール基とは、フェニル基、ナフチル基、インドリル基、インダニル基等の単環、二環または三環式の6～14員アリール基（一部が飽和していてもよい）を意味する。含窒素複素環式基とは、単環または二環式の5～14員含窒素複素環式基を意味する。

本発明の化合物（I）のうち、好ましい化合物としては、一般式（I）において、

Xが、式： —N— であり、

Yが、式： —NH— 、 $\text{—NR}^4\text{—}$ 、 —S— 、 —O— 、 —CH=N— 、 —N=CH— 、 —N=N— 、 —CH=CH— 、



であり、

R^1 が、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

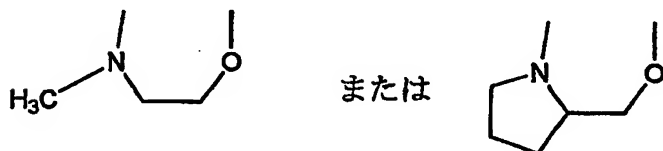
R^2 が、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置

換アミノ基であり、

R^3 が、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基または置換されていてもよいアミノ基であり、

また、 R^4 、 R^5 、 R^6 、または R^7 は、 R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよく、但し、

Xが、式： $=N-$ であり、

Yが、式： $-CH=N-$ または $N=CH-$ であり、

R^2 が、置換されていてもよいアリール基で置換されたメチル基でモノ置換されたアミノ基であり、

R^3 が、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換低級アルキル基でモノ置換されたアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基でモノ置換されたアミノ基または置換されていてもよいシクロアルキル基でモノ置換されたアミノ基である場合は、

R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基である化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、他の好ましい化合物としては、一般式 (I) に
おいて、

Xが、式： $=CH-$ または $=N-$ を表し、

Yが、式： $-NH-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-S-$ または $-O-$ を表し、

R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ

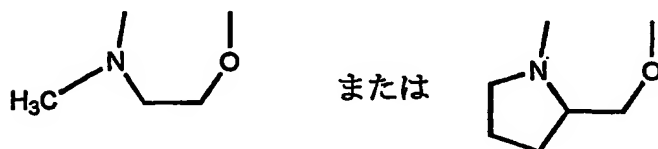
基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

5 R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置換アミノ基であり、

10 R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

R^4 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

15 また、 R^4 は、 R^3 と互いに結合し、式：

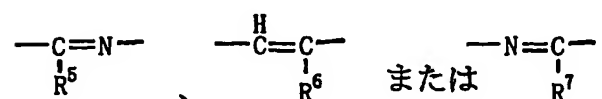


で表されるラクトン環を形成していてもよい、化合物が挙げられる。

本発明の化合物（I）のうち、好ましい化合物としては、一般式（I）において、

20 Xが、式： $=N-$ であり、

Yが、式： $-N=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、



であり、

25 R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素

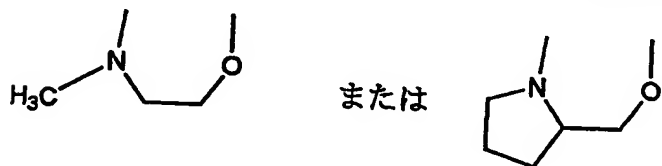
環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置換アミノ基であり、

R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

R^5 、 R^6 または R^7 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

また、 R^5 、 R^6 、または R^7 は、 R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい、化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) において、

Xが、式： $=N-$ 、

20 Yが、式： $-CH=N-$ または $-N=CH-$ 、

R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

25 R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置

換アミノ基であり、

R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、
5 但し、

R^2 が、置換されていてもよいアリール基で置換されたメチル基でモノ置換されたアミノ基であり、

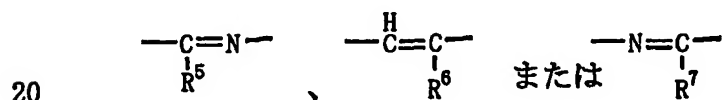
R^3 が、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換低級アルキル基でモノ置換されたアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基でモノ置換されたアミノ基、または置換されていてもよいシクロアルキル基でモノ置換されたアミノ基である場合は、
10

R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基である、化合物が挙げられる。
15

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) において、

Xが、式： $=CH-$ を表し、

Yが、式： $-CH=N-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-N=N-$ 、



であり、

R^1 が、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

R^2 が、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置
25

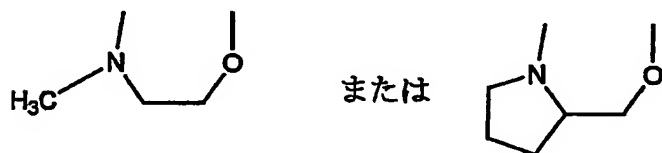
換アミノ基であり、

R^3 が、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい

5 含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

R^5 、 R^6 または R^7 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

また、 R^5 、 R^6 、または R^7 は、 R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい、化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) において、

Xが、式： $=C-$ であり、

15 Yが、式： $-CH=CH-$ であり、

R^1 が、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

20 R^2 が、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置換アミノ基であり、

25 R^3 が、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基である、化

合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) において、

R¹が

- 5 (1) シクロ低級アルキル基、水酸基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシフェニル基、水酸基置換低級アルキルフェニル基、フリル基、ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、水酸基置換低級アルキルピリジル基、低級アルキルピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基およびモルホリニル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、
- 10 (2) 水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ピリジル基、低級アルキルアミノ基、シアノ基、低級アルコキシ基および/またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基および水酸基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、
- 15 (3) インダニルアミノ基、
- (4) 水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリミジニル基、ホルミル基、メシル基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルカノイル基およびカルバモイル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、
- 20 (5) ピリジル基で置換されていてもよい水酸基、または
- (6) シアノ基、
- 25 R²が
- (1) 低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ホルミルアミノ基、水酸基、低級アルコキシピリジル基、低級アルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、低級アルキレンジオキシ基、シアノ基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルキル基、低級アルキルスルホニ

ル基および低級アルキルスルフィニル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルキルアミノ基、

(2) 低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、

5 (3) ピリジル基で置換された低級アルコキシ基、

(4) インドリル基、ピリミジニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、低級アルキルピリミジニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基またはジヒドロベンゾイミダゾリル基で置換された低級アルキルアミノ基、

(5) インダニルアミノ基、

10 R³が

(1) 低級アルコキシ基および低級アルキルアミノ基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいアリール基または 1～2 個の低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいアリール基、

15 (2) 低級アルキル基、水酸基、アミノ基、クロロスルフィニルオキシ基およびピペリジルオキシスルフィニルオキシ基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

(3) モルホリニル基および低級アルコキシホスホリル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、

20 (4) ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルキルアミノ基、ピラジニル基、フェニル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ピリミジニル基置換オキシ基、ピリジル基置換オキシ基、ピリミジニル基置換低級アルコキシ基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、N-低級アルキル-N-ピリミジニルアミノ基、低級アルキルジオキサニル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ピリジルカルボニルアミノ基、水酸基、および低級アルキルピペリジル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換された低級アルコキシ基、

(5) 水酸基で置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、

(6) ピリミジニル基、低級アルキル基およびシアノ基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいピペリジル基置

換水酸基、または

(7)

(i) 低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

5 (i i) シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノ基、ピリジル基、低級アルキルピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、水酸基置換低級アルキルモルホリニル基、シアノ低級アルキルモルホリニル基、水酸基置換ピペリジル基、オキソ基置換ピペラジニル基、
10 低級アルキルピペラジニル基、低級アルキルスルホニルピペラジニル基、ピロリジニル基、低級アルキルピロリジニル基、低級アルキルピラジニル基、テトラヒドロフラニル基、低級アルコキシピリジルアミノ基およびピリミジニルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、

15 (i i i) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、

(i v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、

(v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基、

(v i) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、

(v i i) モルホリニル基、

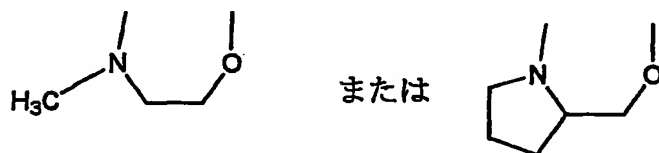
20 (v i i i) 低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、水酸基置換低級アルカノイル基、ホルミル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基および低級アルキルアミノ低級アルカノイル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいピペリジル基、

25 (i x) 保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基およびピリミジニル基置換オキシ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、および

(x) 低級アルキル基および低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいピリミジニルアミノ基、

から選ばれる同一または異なる 1～2 個の基で置換されていてもよいアミノ基、
 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 が、

- (1) 低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、
- (2) 水酸基、低級アルキル基または水酸基置換低級アルキル基で置換されて
- 5 いてもよい含窒素複素環式基、
- (3) 低級アルコキシ基、
- (4) 含窒素複素環式基置換低級アルキル基、水酸基置換シクロ低級アルキル
 基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、
- (5) R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい、化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) において、

Xが、式： $=N-$ 、

15 Yが、式： $-S-$ 、

R^1 が、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピロリジニル基、

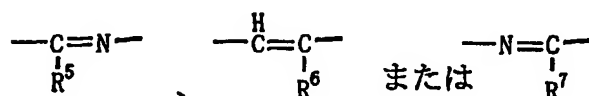
R^2 が、低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる 1
 ～2 個の基で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい低級アル
 キルアミノ基、

20 R^3 が、低級アルコキシ基、またはピリミジニル基置換低級アルキル基で置換さ
 れていてもよいアミノ基、である化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) において、

Xが、式： $=N-$ であり、

25 Yが、式： $-N=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、



であり、

R^1 が、(1) 低級アルキルアミノ基またはピリジル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(2) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいアミノ基、(3) 水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、または低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリミジニル基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、または(4) ピリジル基で置換されていてもよい水酸基、

R^2 が、低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基であり、

R^3 が、(1) フェニル基で置換された低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、または(2) (i) 低級アルコキシ基、ピリジル基、低級アルキルピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基、モルホリニル基および低級アルキルピラジニル基から選ばれる同一または異なる基で置換されていてもよい低級アルキル基、(ii) 低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、または(iii) 水酸基で置換されていてもよいシクロ低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基であり、

R^5 、 R^6 または R^7 が、

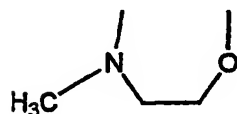
(1) 低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、

(2) 水酸基、低級アルキル基または水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

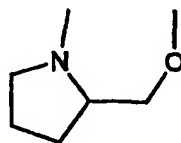
(3) 低級アルコキシ基、

(4) 含窒素複素環式基置換低級アルキル基、水酸基置換シクロ低級アルキル基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、

(5) R^3 と互いに結合し、式：



または



で表されるラクトン環を形成していてもよい、化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) において、

Xが、式： $=N-$ 、

Yが、式： $-CH=N-$ 、 $-N=CH-$ 、

5 R^1 が

(1) シクロ低級アルキル基、水酸基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシフェニル基、水酸基置換低級アルキルフェニル基、フリル基、ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、水酸基置換低級アルキルピリジル基、低級アルキルピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基およびホルホルニル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

10 (2) 水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ピリジル基、低級アルキルアミノ基、シアノ基、低級アルコキシ基および/またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基および水酸基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、

(3) インダニルアミノ基、

20 (4) 水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリミジニル基、ホルミル基、メシル基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルカノイル基およびカルバモイル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

(5) シアノ基、または

25 (6) ピリジル基で置換されていてもよい水酸基、

R^2 が

(1) 低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ホルミルアミノ基、水酸基、低級アルコキシピリジル基、低級アルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、低級アルキレンジオキシ基、シア

ノ基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基および低級アルキルスルフィニル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルキルアミノ基、

5 (2) インドリル基、ピリミジニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、低級アルキルピリミジニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基またはジヒドロベンゾイミダゾリル基で置換された低級アルキルアミノ基、

(3) インダニルアミノ基、

(4) 低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、

10 (5) ピリジル基で置換された低級アルコキシ基、

R^3 が

(1) 低級アルコキシ基および低級アルキルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいアリール基または1～2個の低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいアリール基、

15 (2) 低級アルキル基、水酸基、アミノ基、クロロスルフィニルオキシ基およびピペリジルオキシスルフィニルオキシ基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

(3) モルホリニル基およびジ低級アルコキシホスホリル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、

20 (4) ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルキルアミノ基、ピラジニル基、フェニル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ピリミジニル基置換オキシ基、ピリジル基置換オキシ基、ピリミジニル基置換低級アルコキシ基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、N-低級アルキル-N-ピリミジニルアミノ基、低級アルキルジオキサニル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ピリジルカルボニルアミノ基、水酸基、および低級アルキルピペリジル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換された低級アルコキシ基、

(5) 水酸基で置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、

(6) ピリミジニル基、低級アルキル基およびシアノ基置換低級アルキル基から

選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいピペリジル基置換水酸基、または

(7)

(i) 低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

- 5 (i i) シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ基および/またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノ基、ピリジル基、低級アルキルピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、水酸基置換低級アルキルモルホリニル基、シアノ低級アルキルモルホリニル基、水酸基置換ピペリジル基、オキソ基置換ピペラジニル基、低級アルキルピペラジニル基、低級アルキルスルホニルピペラジニル基、ピロリジニル基、低級アルキルピロリジニル基、低級アルキルピラジニル基、テトラヒドロフラニル基、低級アルコキシピリジリアミノ基およびピリミジニルアミノ基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、
- 10
- 15

(i i i) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、

(i v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、

(v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基、

(v i) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、

- 20 (v i i) モルホリニル基、

(v i i i) 低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、水酸基置換低級アルカノイル基、ホルミル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基および低級アルキルアミノ低級アルカノイル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいピペリジル基、および

25

(i x) 保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基およびピリミジニル基置換オキシ基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、

(x) 低級アルキル基および低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよ

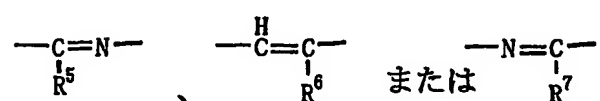
いピリミジニルアミノ基、

から選ばれる同一または異なる 1～2 個の基で置換されていてもよいアミノ基、
である化合物が挙げられる。

5 本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) において、

X が、式： $=CH-$ を表し、

Y が、式： $-CH=N-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-N=N-$ 、



であり、

10 R^1 が、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピロリジニル基、

R^2 が、低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる 1
～2 個の基で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい低級アル
キルアミノ基、

15 R^3 が、(1) 低級アルコキシ基、(2) ピリミジニル基またはモルホリニル基
で置換されていてもよい低級アルキル基、または (3) 水酸基で置換されてい
てもよいシクロ低級アルキル基、で置換されていてもよいアミノ基である化合物が
挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) において、

20 X が、式： $=C-$ であり、

Y が、式： $-CH=CH-$ であり、

R^1 が、ピリジニル基置換低級アルコキシ基または水酸基置換低級アルキル基で置
換されていてもよいピロリジニル基、

25 R^2 が、低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる 1
～2 個の基で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい低級アル
キルアミノ基、

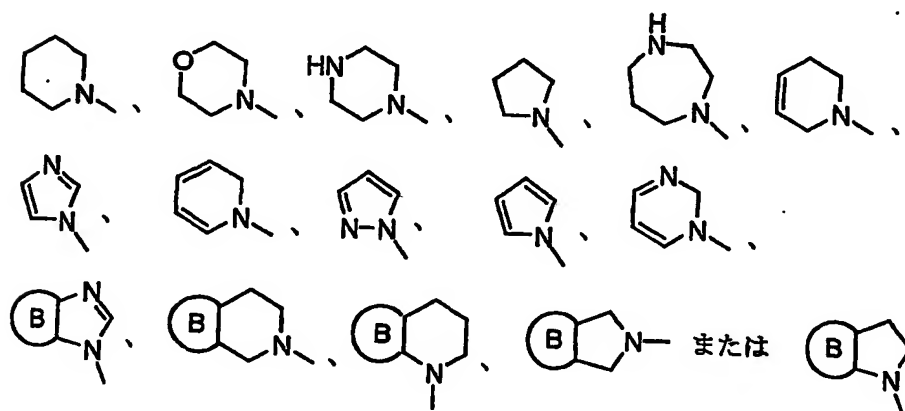
R^3 が、(1) 低級アルコキシ基、または、(2) ピリミジニル基またはモルホ
リニル基で置換されていてもよい低級アルキル基、である化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) において、

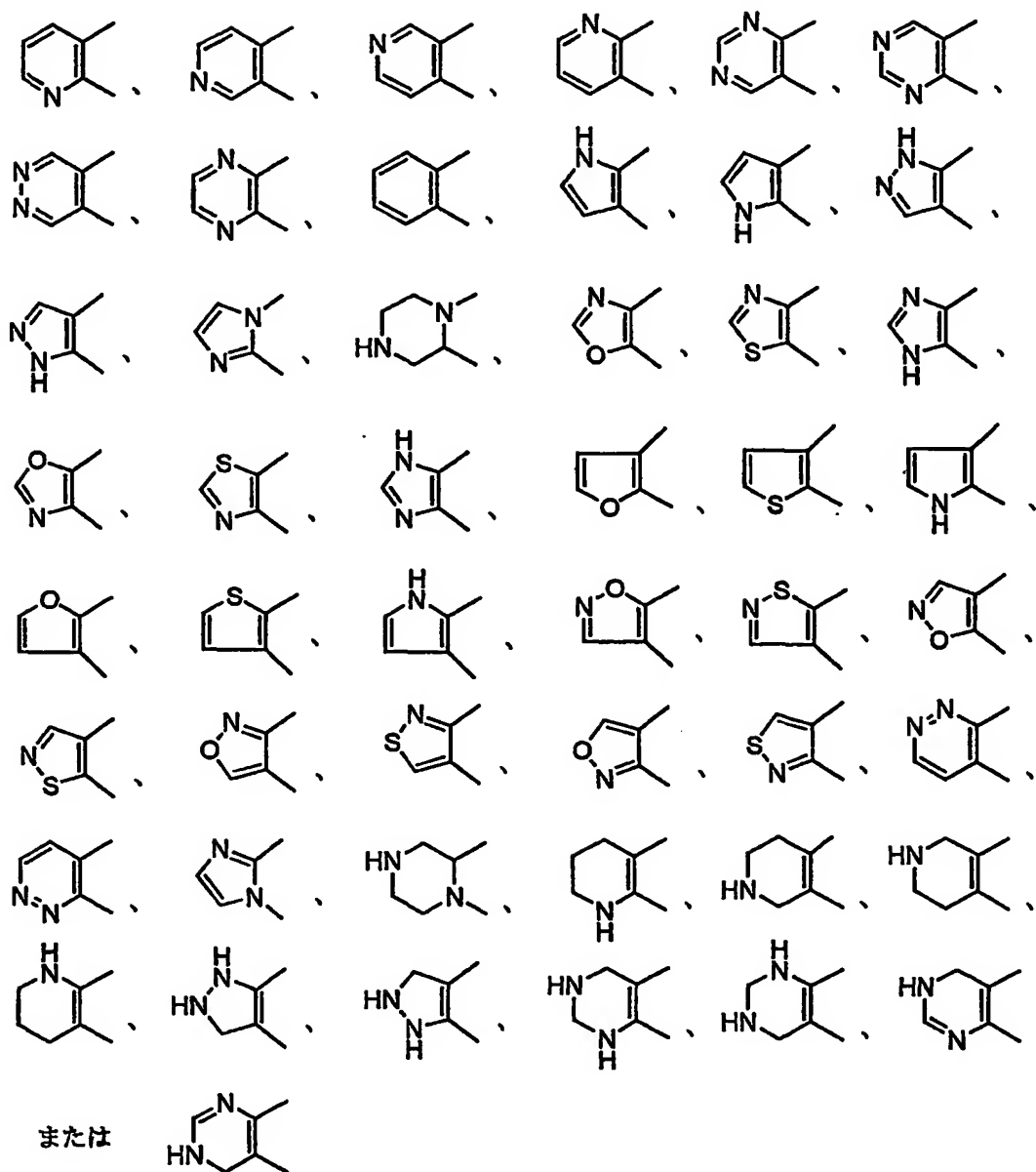
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 上のアリール基が単環、二環または三環式の6～14員アリール基（一部が飽和していてもよい）、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 上の含窒素複素環式基が単環または二環式の5～14員の含窒素複素環式基、である化合物が挙げられ、さらに詳しくは、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 上の単環、二環または三環式の6～14員アリール基（一部が飽和していてもよい）がフェニル基、ナフチル基、インデニル基、またはインダニル基、である化合物が挙げられる。

さらに詳しくは、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 上の単環または二環式の5～14員の含窒素複素環式基が式：



で示される環であり、環Bが式：



である化合物が挙げられる。

より具体的には、

- 5 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 上の単環または二環式の5～14員の含窒素複素環式基が、ピリジル基、ピリミジニル基、イミダゾリル基、ピペリジル基、ピラゾリル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基、ジヒドロイソインドリル基、テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジル基、テトラヒドロイソキノリル基、ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-b]ピリジル基、ナフチリル基、ピラゾ[3, 4-d]ピリジル基、テトラヒドロピリジル基、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジル基、オクタヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジニ
- 10

ル基、チアゾロ [4, 5-d] ピリジル基、イミダゾ [4, 5-d] ピリジル基、
パーヒドロジアゼピニル基、パーヒドロピペラジノ [3, 4-c] ピペラジニル
基、テトラヒドロイソオキサゾロ [4, 5-c] ピリジル基、ヘキサヒドロピラ
ゾロ [4, 3-c] ピリジル基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロ
5 [5, 4-c] ピリジル基、ヘキサヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジニル基、
オクタヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジニル基、テトラヒドロチアゾロ [5,
4-c] ピリジル基、イミダゾ [4, 5-b] ピリジル基、ホモピペラジニル基、
パーヒドロピラジノ [1, 2-a] ピラジニル基、テトラヒドロピリド [4, 3
-d] ピリミジニル基、テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジル基、テトラ
10 ヒドロナフチリジル基、である化合物が挙げられる。

本発明の化合物(I)またはその薬理的に許容しうる塩は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および/または R^7 が不斉原子を有する場合、当該不斉原子に基づ
く光学異性体として存在しうるが、本発明はこれらの光学異性体およびその混合
15 物のいずれをも含むものである。

本発明の化合物(I)またはその薬理的に許容しうる塩は、優れた選択的PDE
V阻害作用を有するため、色覚や血圧への影響も少ないため、陰茎勃起不全等の
20 予防、治療に用いることができる。

本発明の化合物(I)は、遊離の形でも、また、薬理的に許容し得る塩の形でも
25 医薬用途に使用することができる。化合物(I)の薬理的に許容しうる塩としては、
例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩または臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フ
マル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸
塩、トシル酸塩またはマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。

本発明の化合物(I)またはその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和
25 物あるいは水和物等をいずれも含むものである。

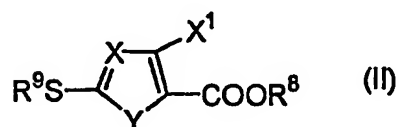
本発明の化合物(I)またはその薬理的に許容しうる塩は、慣用の医薬製剤とし
て用いることができる。これら医薬製剤は、医薬上許容される賦形剤、結合剤、
湿潤剤、崩壊剤、増量剤等の添加剤と共に、常法により製剤化することにより調
製される。

本発明の化合物(I)またはその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、通常、1日当たり約0.001~100mg/kg、殊に約0.1~10mg/kg程度とするのが好ましい。

本発明によれば、化合物(I)は、下記[A法]~[D法]によって製造することができる。

[A法]

本発明の化合物(I)は、一般式(II)：



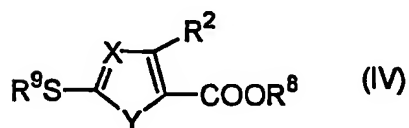
(式中、 X^1 はハロゲン原子、 R^8 はカルボキシ基の保護基、 R^9 は置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいアリアル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物と一般式(III)：



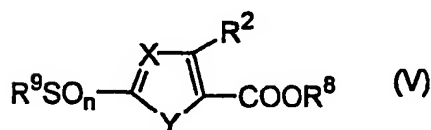
(式中、 R^2 は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とを反応させ、得られる一般式(IV)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を酸化して一般式(V)：



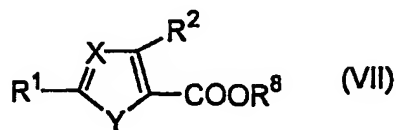
(式中、 n は1または2を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、さらに一般式(VI)：



(式中、 R^1 は前記と同一意味を有する)

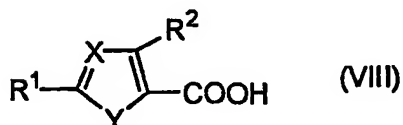
で示される化合物またはその塩と反応させて一般式(VII) :



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物としたのち、カルボキシ基の保護基 R^8 を脱離させ一般式(VIII) :

5



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、さらに一般式(IX) :

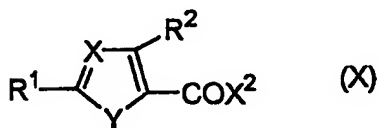


10

(式中、 R^3 は前記と同一意味を有する)

で示される化合物もしくはその反応性誘導体と反応させることにより製造することができる。

また、本発明の化合物(I)は、化合物(VIII)をハロゲン化して一般式(X) :



15

(式中、 X^2 はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物としたのち、化合物(IX)もしくはその反応性誘導体と反応させることによっても製造することができる。

なお、上記化合物(VII)のうち、Yが式： $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ または $-\text{N}=\text{N}-$ で表される化合物は、一般式(XI) :

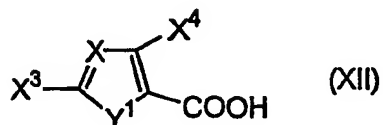


20

(式中、 X^3 および X^4 はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有す

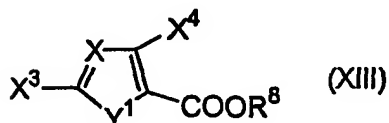
る)

で示されるジハロゲノ化合物において、Yが式： $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ または $-\text{N}=\text{N}-$ で表される化合物を二酸化炭素で処理し、得られる一般式(XII)：



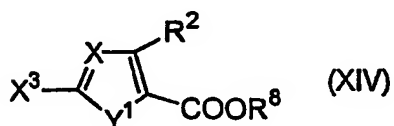
(式中、 Y^1 が式： $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ または $-\text{N}=\text{N}-$ で表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物のカルボキシル基を保護して一般式(XIII)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

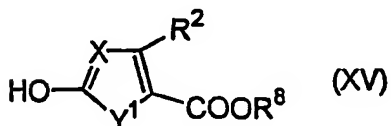
で示される化合物としたのち、化合物(III)と反応させて一般式(XIV)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、さらに化合物(VI)と反応させることによっても製造することができる。

また、上記化合物(XIV)は、Yが式： $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ または $-\text{N}=\text{N}-$ で表される化合物(V)を加水分解し、得られる一般式(XV)：

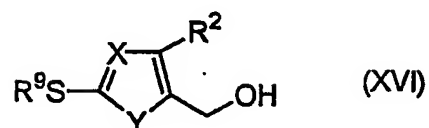


(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物をハロゲン化することによっても製造することができる。

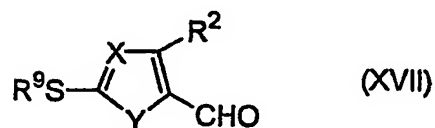
[B法]

本発明の化合物 (I) は、化合物(IV)を還元して得られる一般式(XVI)：



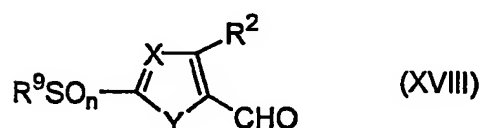
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を酸化して一般式(XVII)：



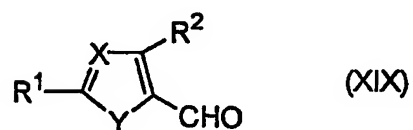
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、さらに酸化して一般式(XVIII)：



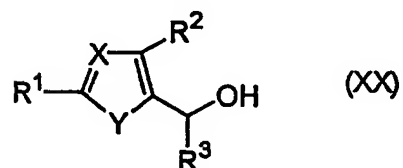
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物としたのち、化合物(VI)またはその塩と反応させて一般式(XIX)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を得、さらに化合物(IX)もしくはその反応性誘導体と反応させて一般式(XX)：

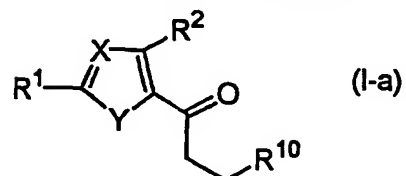


(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、ついで酸化することにより製造することができる。

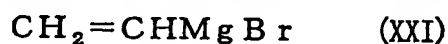
また、本発明の化合物(I)のうち、基R³が低級アルコキシ基置換エチル基も

しくはモルホリノ基置換エチル基である化合物、即ち、一般式(I-a) :

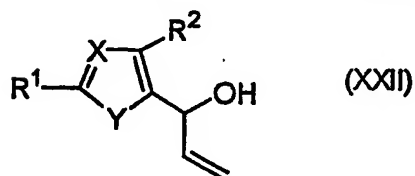


(式中、 R^{10} は低級アルコキシ基もしくはモルホリノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

5 で示される化合物は、化合物(XIX)と式 (XXI) :

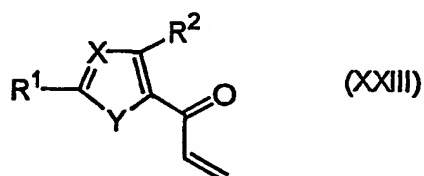


で示されるグリニャール化合物とを反応させ、得られる一般式(XXII) :



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

10 で示される化合物を酸化して一般式(XXIII) :



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、さらに一般式(XXIV) :

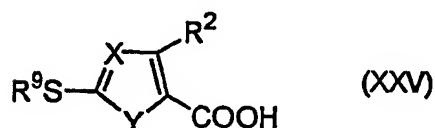


15 (式中、 R^{10} は前記と同一意味を有する)

で示される化合物またはその塩と反応させることによっても製造することができる。

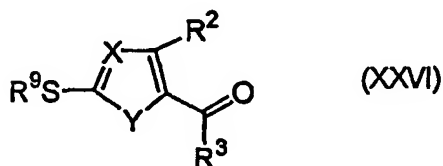
[C法]

本発明の化合物(I)は、化合物(IV)のカルボキシル基の保護基 R^8 を脱離して得られる一般式(XXV) :



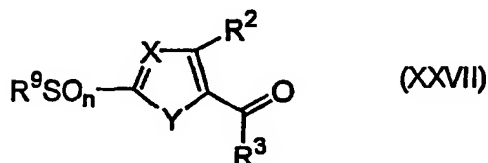
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物と化合物(IX)もしくはその反応性誘導体とを反応させて一般式(XXVI) :



5 (式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、さらに酸化して一般式(XXVII) :

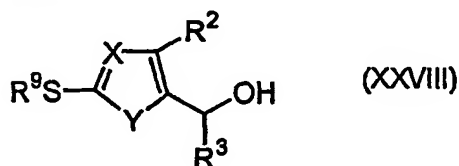


(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物としたのち、化合物(VI)またはその塩と反応させることにより製造することができる。

10

なお、上記化合物(XXVI)は、化合物(XVII)と化合物(IX)もしくはその反応性誘導体とを反応させて得られる一般式(XXVIII) :



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

15 で示される化合物を酸化することによっても製造することができる。

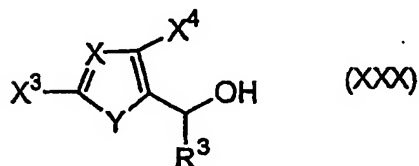
[D法]

本発明の化合物(I)は、ジハロゲノ化合物(XI)と、一般式(XXIX) :



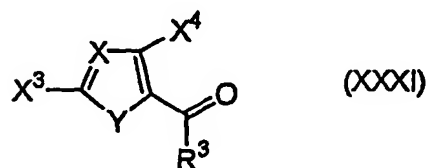
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

20 で示される化合物とを反応させて得られる一般式(XXX) :



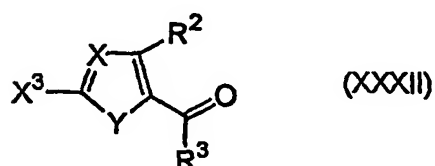
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を酸化して、一般式(XXXI) :



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

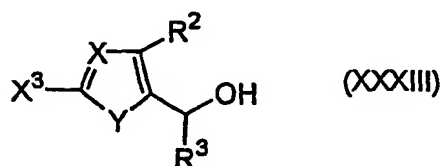
- 5 で示される化合物に導き、これに化合物(III)を反応させて一般式(XXXII) :



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、さらに化合物(VI)またはその塩を反応させることにより製造することができる。

- 10 なお、上記化合物(XXXII)は、化合物(XXX)と化合物(III)とを反応させ、得られる一般式(XXXIII) :

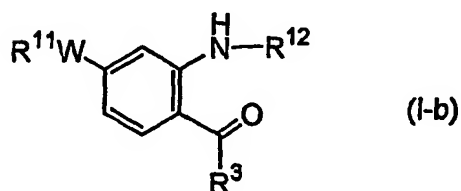


(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を酸化することによっても製造することができる。

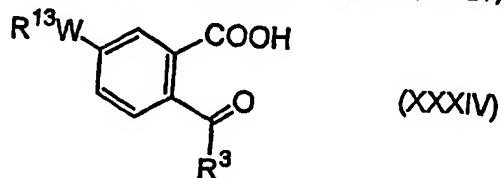
- 15 [E法]

本発明の化合物(I)のうち、一般式(I-b) :



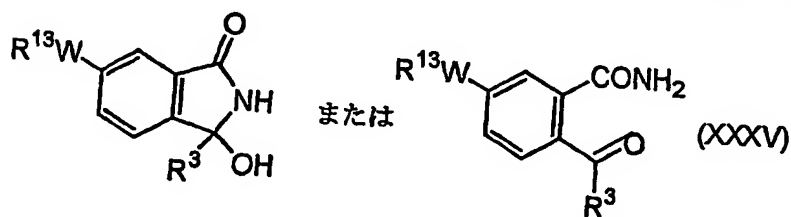
(式中、Wはイミノ基または酸素原子、R¹¹は置換されていてもよい低級アルキル基、R¹²は置換されていてもよいアリール基置換低級アルキル基または含窒素芳香族複素環式基置換低級アルキル基、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物は、一般式 (XXXIV) :



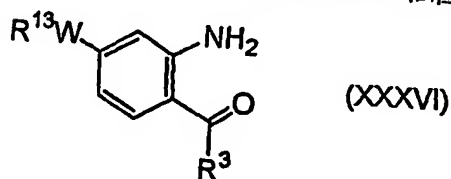
(式中、 R^{13} は水酸基の保護基またはアミノ基の保護基を示す)

で示される化合物とアンモニアを反応させて得られる、一般式 (XXXV) :



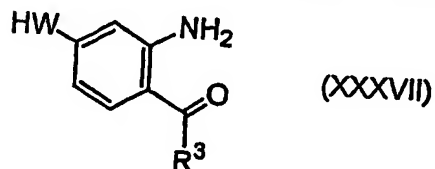
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物をホフマン転位反応に付し、一般式 (XXXVI) :



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示されるアニリン化合物とし、保護基 R^{13} を脱離して、一般式 (XXXVII) :



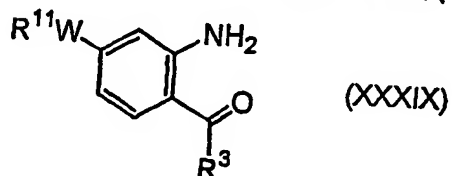
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、これに一般式 (XXXVIII) :



(式中、 X^5 は脱離基、 R^{11} は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を反応させて、一般式 (XXXIX) :



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

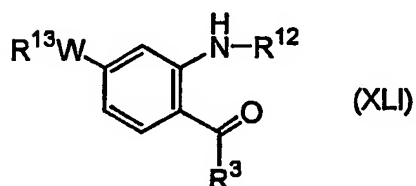
で示される化合物とし、さらに一般式(XL) :



(式中、 X^6 は脱離基、 R^{12} は前記と同一意味を有する)

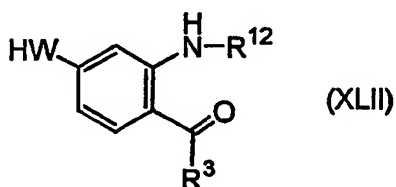
で示される化合物と反応させることにより製造することができる。

- 5 また、本発明の化合物(I-b)は、化合物(XXXVI)に化合物(XL)を反応させて、一般式(XLI) :



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、保護基 R^{13} を脱離して、一般式(XLII) :



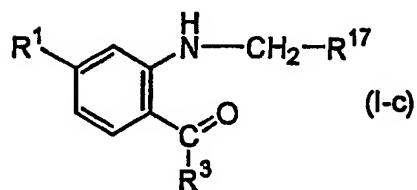
10

(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、これに化合物(XXXVIII)を反応させることによっても製造することができる。

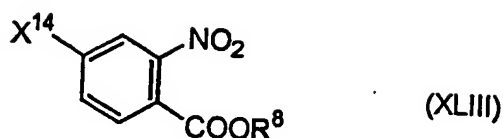
[F 法]

- 15 本発明の化合物(I)のうち、一般式(I-c) :

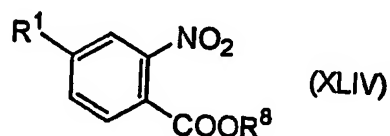


(式中、 R^{17} は置換されていてもよいアリール基、他の記号は前記と同一意味を有する)

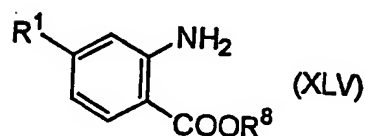
で示される化合物は、一般式(XLIII) :



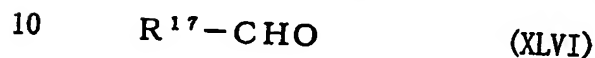
(式中、 X^{14} はハロゲン原子、他の記号は前記と同一意味を有する)
 で示される化合物に化合物(VI)を反応させ、一般式(XLIV) :



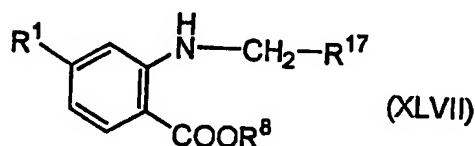
5 (式中、記号は前記と同一意味を有する)
 で示される化合物とし、ついで還元して、一般式(XLV) :



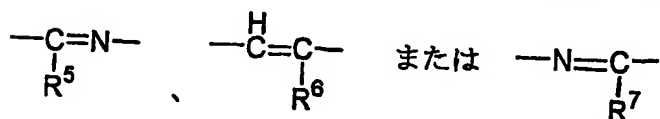
(式中、記号は前記と同一意味を有する)
 で示される化合物としたのち、一般式(XLVI) :



(式中、記号は前記と同一意味を有する)
 で示される化合物と反応させ、得られる一般式(XLVII) :

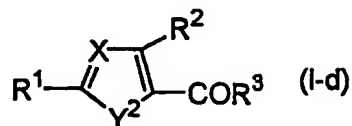


(式中、記号は前記と同一意味を有する)
 15 で示される化合物のカルボキシル基の保護基 R^8 を脱離したのち、さらに化合物
 (IX)もしくはその反応性誘導体を反応させることにより製造することができる。
 また、本発明によれば、化合物(I)において、Yが式 :

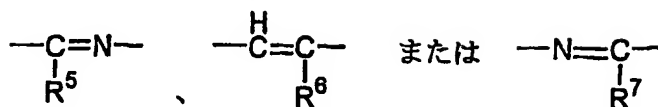


(式中、記号は前記と同一意味を有する)

20 で表される化合物、即ち、一般式(I-d) :



(式中、 Y^2 は、式：

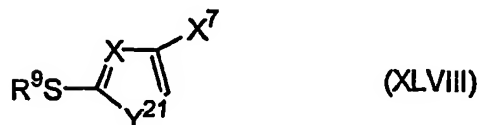


を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

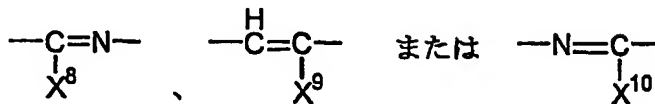
5 で示される化合物は、下記〔G法〕～〔I法〕によって製造することができる。

〔G法〕

本発明の化合物(I-d)は、一般式(XLVIII)：

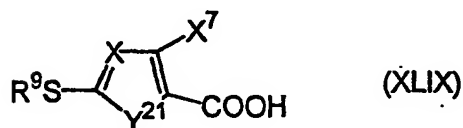


(式中、 Y^{21} は、式：



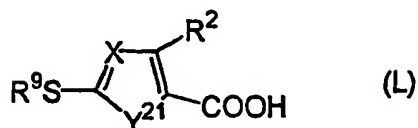
10 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

を二酸化炭素で処理し、得られる一般式(XLIX)：



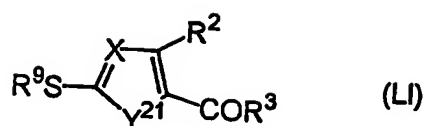
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

15 で示される化合物に、化合物(III)を作用させ、一般式(L)：



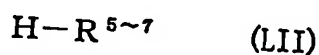
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物としたのち、必要に応じハロゲン化して、化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を作用させ、一般式(LI)：



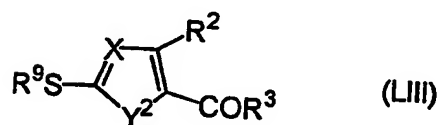
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、次いで、一般式(LII) :



5 (式中、 $\text{R}^{5\sim 7}$ は R^5 、 R^6 または R^7 を表す)

で示される化合物を作用させ、得られた化合物(LIII) :



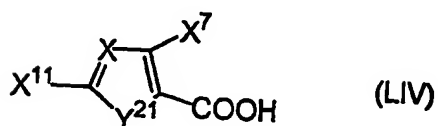
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

を酸化して、次いで化合物(VI)を作用させることにより製することができる。

10 また、本発明の化合物(LIII)の R^9 は、化合物(L)のカルボキシ基を、適宜保護した後、変換してもよく、保護基としては液相で使用されるものの他、メリフィールド樹脂など、通常用いられる固相担体を用いてもよい。さらに、化合物(LII)の付加は、適宜行うことができる。

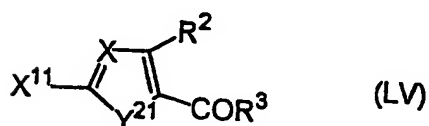
[H法]

15 本発明の化合物(I-d)は、一般式(LIV) :



(式中、 X^{11} は、ハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物に、化合物(III)を作用させ、ついで化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を作用させて、一般式(LV) :



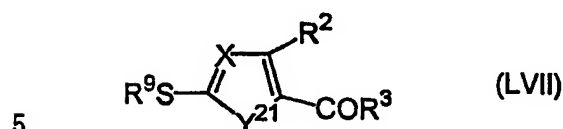
20 (式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とした後、一般式(LVI)：



(式中、 R^9 は前記と同一意味を有する)

を作用させ、一般式(LVII)：



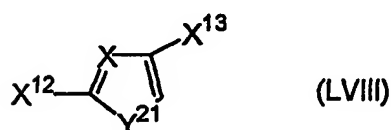
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とした後、化合物(LII)を作用させ、得られた化合物(LIII)を酸化し、次いで一般式(VI)を作用させることにより製することができる。

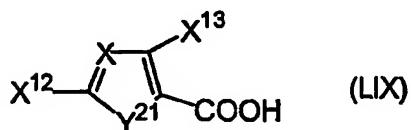
10 また、化合物(LV)に化合物(LII)を作用させた後に、化合物(VI)を作用させるか、または化合物(LV)に化合物(VI)を作用させた後に、化合物(LII)を作用させることにより製することもできる。

[I 法]

本発明の化合物(I-d)は、一般式(LVIII)：

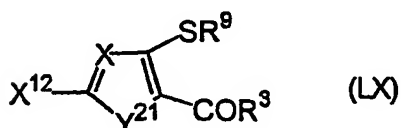


15 (式中、 X^{12} および X^{13} はハロゲン原子、他の記号は前記と同一意味を有する)を二酸化炭素で処理し、得られる一般式(LIX)：



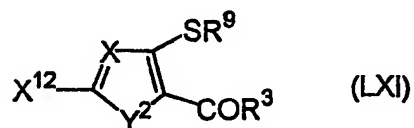
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

20 で示される化合物に、化合物(LVI)を作用させ、次いで、化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を作用させることにより、得られる一般式(LX)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物に、化合物(LII)を作用させ、一般式(LXI)：

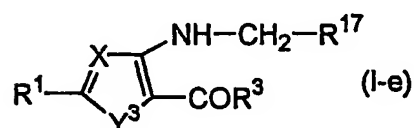


(式中、記号は前記と同一意味を有する)

- 5 5 で示される化合物を得、化合物(VI)またはその塩を作用させた後、酸化し、次いで化合物(III)を作用させることにより製することができる。

また、本発明によれば、化合物(I)において、Yが式： $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{O}-$ 、

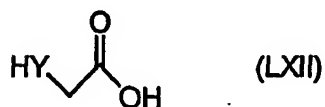
- 10 R^2 が置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基で表される化合物、即ち一般式(I-e)：



(式中、 Y^3 は式： $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{O}-$ 、 R^{17} は置換されていてもよいアリール基を意味し、他の記号は前記と同一意味を有する)は、下記【J法】によって製造することができる。

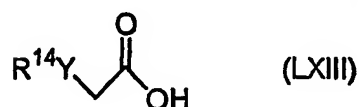
- 15 【J法】

本発明の化合物(I-e)は、一般式(LXII)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

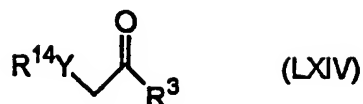
で示される化合物を保護して、一般式(LXIII)：



- 20

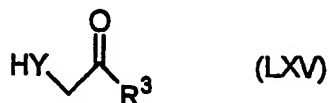
(式中、 R^{14} は保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、次いで、化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を作用させ、一般式(LXIV)：



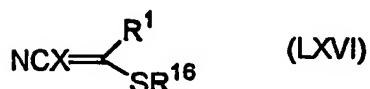
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を製した後、脱保護し、一般式(LXV)：



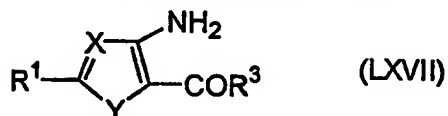
5 (但し、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、次いで、一般式(LXVI)：



(式中、 R^{16} は置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

10 で示される化合物を作用させ、一般式(LXVII)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、次いで、化合物(XLVI)を作用させ、製造することができる。

15 また、本発明によれば、化合物(I)は、上記製法における各工程を適宜組み合わせることによっても製造することができ、化合物(I)において、適宜 R^1 を変換してもよい。

上記[A法]～[J法]は以下のようにして実施することができる。

[A法]

20 化合物(II)と化合物(III)との反応は、脱酸剤の存在下または非存在下、溶媒中で実施することができる。脱酸剤としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。溶媒としては、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル、クロロホルム、ジメトキシエタン、キ

25

シレン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド、ジオキサン等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。また、反応性の低い化合物 (II) と化合物 (III) の反応は臭化銅等の銅試薬を触媒として添加することにより好適に進行する。本反応は、 -10°C ～室温、殊に 0°C ～室温で好適に進行する。

化合物 (IV) を酸化して、化合物 (V) に導く反応は、酸化剤の存在下、溶媒中で実施することができる。酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸、過酢酸等の過酸類、二酸化マンガン、過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、四酸化二窒素、ハロゲン、ヒドロペルオキシド、酢酸ヨードベンゼン、次亜塩素酸tert-ブチル、塩化スルフリル、パーオキシモノ硫酸カリウム等の無機酸化剤を好適に用いることができる。溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロロエタン、酢酸等の該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることができる。本反応は、 -78°C ～ 50°C 、殊に -10°C ～ 10°C で好適に進行する。

化合物 (V) と化合物 (VI) またはその塩との反応は、脱酸剤の存在下もしくは非存在下、溶媒中で実施することができる。脱酸剤としては、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。化合物 (VI) の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩を好適に用いることができる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド、ジオキサン、ジグライム、ジメトキシエタン等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。また、反応性の低い化合物 (V) と化合物 (VI) との反応は0価パラジウム触媒およびリン配位子の添加により、好適に進行する。触媒としては、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウムを、リン配位子としては、2, 2'-ビスジフェニルホスフィノー1, 1'-ビナフチル等を好適に用いることができる。本反応は、 0°C ～ 250°C 、殊に室温～ 200°C で好適に進行する。

化合物 (VII) のカルボキシル基の保護基 R^8 を脱離して化合物 (VIII) を得るに

は、カルボキシ基の保護基の種類に応じて通常用いられる方法(加水分解、接触還元等)を適宜利用することができ、加水分解によりカルボキシ基の保護基を脱離する場合には、例えば、塩基の存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を好適に用いることができる。溶媒としては、水またはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等と水との混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、0～80℃、殊に5～60℃で好適に進行する。なお、カルボキシ基の保護基R⁸としては、低級アルキル基、ベンジル基等の通常一般的に用いられるカルボキシ基の保護基を用いることができる。

化合物(VIII)と化合物(IX)もしくはその反応性誘導体との反応は、縮合剤、塩基あるいは活性化剤の存在下または非存在下、適当な溶媒中で実施することができる。化合物(IX)の反応性誘導体としては、化合物(IX)のハロゲン化物もしくは金属塩を好適に用いることができる。縮合剤としては、ペプチド合成で一般的に用いられるジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルシアノホスホネート等を好適に用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基を、活性化剤としては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等を、それぞれ好適に用いることができる。溶媒としては、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、N,N-ジメチルアセトアミド、酢酸エチル等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、-30～50℃、殊に-10～10℃で好適に進行する。

また、別法としての化合物(VIII)を化合物(X)とした後、化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を反応させる方法は、まず、該化合物(VIII)を、常法により、活性化剤の存在下または非存在下、ハロゲン化剤と反応させて化合物(X)とし、ついで化合物(IX)を反応させる。化合物(VIII)とハロゲン化剤との反応は、溶媒中または無溶媒で実施することができる。ハロゲン化剤としては、例えば、チオ

ニルクロリド、オキザリルクロリド、五塩化リン等を好適に用いることができる。活性化剤としては、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド化合物、ジエチルアニリン等を好適に用いることができる。溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、
5 -30~10℃、殊に5~10℃で好適に進行する。

引き続き、化合物(IX)との反応は、脱酸剤の存在下、溶媒中で実施することができる。脱酸剤としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、
10 水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を好適に用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、N,N-ジメチルアセトアミド、トルエン、ベンゼン、ジオキサン、酢酸エチル等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、-30~100℃、殊に5~10℃で好適に進行する。

また、ジハロゲノ化合物(XI)を二酸化炭素で処理し、化合物(XII)を得る反応は、塩基の存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジドなどの有機塩基のアルカリ金属塩等を好適に用いることができる。溶媒としては、テトラ
15 ヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等の該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることができる。本反応は、-100℃~-30℃、殊に-100℃~-70℃で好適に進行する。

化合物(XII)のカルボキシル基を保護して、化合物(XIII)を得る反応は、常法により実施することができるが、例えば保護基が低級アルキル基の場合には、塩基および溶媒の存在下、アルキル化剤と反応させることにより実施することが
20 できる。アルキル化剤としては、ヨウ化メチルの如き低級アルキルハライドを好適に用いることができる。塩基としては、炭酸水素ナトリウムの如き炭酸水素アルカリ金属を、溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の該反応を阻害しない溶媒を好適に用いることができる。本反応は、0℃~
25 100℃、殊に室温~70℃で好適に進行する。

化合物(XIII)に化合物(III)を反応させ化合物(XIV)を得る反応は、化合物(II)と化合物(III)との反応と同様に実施することができる。

化合物(XIV)に化合物(VI)を反応させ化合物(VII)を得る反応は、化合物(V)と化合物(VI)との反応と同様に実施することができる。

- 5 また、化合物(V)を加水分解して化合物(XV)を得る反応は、塩基の存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を好適に用いることができる。溶媒としては、水またはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等と水との混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、 $-20\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、殊に $5\sim 60^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。
- 10

化合物(XV)をハロゲン化して化合物(XIV)を得る反応は、化合物(VIII)をハロゲン化剤によりハロゲン化して化合物(X)を得る反応と同様に実施することができる。

15 [B法]

- 化合物(IV)を還元して化合物(XVI)に導く反応は、還元剤の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。還元剤としては、水素化アルミニウムリチウムの如き水素化アルミニウムアルカリ金属、水素化ホウ素リチウムの如き水素化ホウ素アルカリ金属等を好適に用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等の該反応を阻害しない溶媒等を好適に用いることができる。本反応は、 -78°C ～用いる溶媒の沸点、殊に、 -10°C ～室温で好適に進行する。
- 20

- 化合物(XVI)を酸化して化合物(XVII)に導く反応は、酸化剤の存在下、溶媒中で実施することができる。酸化剤としては、アルコールを対応するカルボニル化合物へ誘導できるものであれば特に制限はないが、例えば二酸化マンガン、過マンガン酸バリウム、過マンガン酸カリウム、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン、ピリジニウムクロクロメイト、ピリジニウムジクロメイト等を好適に用いることができる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、酢酸エチル、1,2-ジクロロエタン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等の
- 25

該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることができる。本反応は、0℃～100℃、殊に室温～70℃で好適に進行する。

化合物(XVII)を酸化して化合物(XVIII)に導く反応は、化合物(IV)を酸化して化合物(V)に導く反応と同様に実施することができる。

- 5 化合物(XVIII)に化合物(VI)を反応させ化合物(XIX)に導く反応は、化合物(V)と化合物(VI)の反応と同様に実施することができる。

- 10 化合物(XIX)に化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を反応させ化合物(XX)に導く反応は、適当な溶媒中で実施することができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等の該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることができる。本反応は、-78℃～室温で好適に進行する。

化合物(XX)を酸化して化合物(I)に導く反応は、化合物(XVI)を酸化して化合物(XVII)に導く反応と同様に実施することができる。

- 15 また、化合物(XIX)とグリニャール化合物(XXI)との反応は、適当な溶媒中で実施することができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等を好適に用いることができる。本反応は、-78℃～60℃、殊に、-78℃～室温で好適に進行する。

化合物(XXII)を酸化して化合物(XXIII)に導く反応は、化合物(XVI)を酸化して化合物(XVII)に導く反応と同様に実施することができる。

- 20 化合物(XXIII)にR¹⁰がモルホリノ基である化合物(XXIV)を反応させてR¹⁰がモルホリノ基である化合物(I-a)を得る反応は、塩基の存在下もしくは非存在下、適当な溶媒中で実施することができる。塩基としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。溶媒としては、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド等をいずれも好適に用いることができる。本反応は、0～150℃、殊に室温～60℃で好適に進行する。
- 25

一方、化合物(XXIII)にR¹⁰が低級アルコキシ基である化合物(XXIV)を反応さ

せ R^{10} が低級アルコキシ基である化合物(I-a)に導く反応は、酸の存在下、無溶媒もしくは適当な溶媒中で実施することができる。酸としては、硫酸等の無機酸およびメタンスルホン酸、カンファースルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸を好適に用いることができる。溶媒としては、ジエチルエーテル、トルエン、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド等をいずれも好適に用いることができる。本反応は、0~150℃、殊に室温~60℃で好適に進行する。

[C法]

化合物(IV)のカルボキシル基の保護基 R^8 を脱離し化合物(XXV)を得る反応は、化合物(VII)のカルボキシルの保護基 R^8 を脱離して化合物(VIII)を得る反応と同様に実施することができる。

化合物(XXV)に化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を反応させ化合物(XXVI)に導く反応は、化合物(VIII)と化合物(IX)もしくはその反応性誘導体との反応と同様に実施することができる。

化合物(XXVI)を酸化して化合物(XXVII)に導く反応は、上記化合物(I V)を酸化して化合物(V)に導く反応と同様に実施することができる。

化合物(XXVII)に化合物(VI)を反応させ本発明の化合物(I)に導く反応は、上記化合物(V)と化合物(VI)の反応と同様に実施することができる。

また、化合物(XVII)に化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を反応させ化合物(XXVIII)に導く反応は、化合物(XIX)と化合物(IX)もしくはその反応性誘導体との反応と同様に実施することができる。

化合物(XXVIII)を酸化して化合物(XXVI)に導く反応は、上記化合物(XVI)を酸化して化合物(XVII)に導く反応と同様に実施することができる。

[D法]

化合物(XI)に化合物(XXIX)を反応させ化合物(XXX)に導く反応は、塩基の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジドなどの有機塩基のアルカリ金属塩等を好適に用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等の該反応を阻害しない溶

媒を適宜用いることができる。本反応は、 $-100^{\circ}\text{C}\sim-30^{\circ}\text{C}$ 、殊に $-100^{\circ}\text{C}\sim-70^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

化合物(XXX)を酸化して化合物(XXXI)に導く反応は、上記化合物(XVI)を酸化して化合物(XVII)に導く反応と同様に実施することができる。

- 5 上記化合物(XXXI)に化合物(III)を反応させ化合物(XXXII)に導く反応は、上記化合物(II)と化合物(III)の反応と同様に実施することができる。

さらに、化合物(XXXII)に化合物(VI)またはその塩を反応させ本発明の化合物(I)に導く反応は、上記化合物(V)と化合物(VI)の反応と同様に実施することができる。

- 10 なお、化合物(XXX)に化合物(III)を反応させ化合物(XXXIII)に導く反応は、上記化合物(II)と化合物(III)との反応と同様に実施することができる。また、化合物(XXXIII)を酸化して化合物(XXXII)に導く反応は、上記化合物(XVI)を酸化して化合物(XVII)に導く反応と同様に実施することができる。

[E法]

- 15 化合物(XXXIV)にアンモニアを作用させて化合物(XXXV)に導く反応は、縮合剤の存在下、溶媒中、アンモニアを作用させることにより実施することができる。アンモニアは水溶液として用いることもできる。縮合剤としては通常のペプチド合成で用いられる縮合剤、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド等を好適に用いることができる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の反応を阻害し
- 20 ない溶媒を好適に用いることができる。本反応は $-30^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、殊に $0^{\circ}\text{C}\sim$ 室温で好適に進行する。

- 25 化合物(XXXV)をホフマン転位反応に付して化合物(XXXVI)に導く反応は、塩基の存在下、溶媒中、次亜ハロゲン酸アルカリ金属塩を反応させることにより実施することができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を、溶媒としては、ジオキサン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル、tert-ブタノール、メタノール、エタノール等の反応を阻害しない溶媒を好適に用いることができる。次亜ハロゲン酸アルカリ金属塩としては、次亜塩素酸

ナトリウム、次亜臭素酸ナトリウム、次亜臭素酸カリウム、次亜塩素酸ナトリウム等を好適に用いることができる。本反応は、 -20°C ～ 100°C 、殊に 10°C ～ 60°C で好適に進行する。

5 化合物(XXXVI)を脱保護して化合物(XXXVII)を得る反応または化合物(XLI)を脱保護して化合物(XLII)を得る反応は、アミノ基または水酸基の保護基について通常用いる脱保護反応を用いることにより実施することができる。

アミノ基または水酸基の保護基としては、例えば、ホルミル基、アルカノイル基(アセチル基、プロピオニル基、クロロアセチル基等)、アロイル基(ベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基等)、アルコキシカルボニル基(メトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等)、トリアルキルシリル基(トリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等)、アリールアルコキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニル基等)、アリールアルキル基(ベンジル基、4-メトキシベンジル基等)、テトラヒドロピラニル基が挙げられる。

15 アミノ基または水酸基の保護基の脱保護反応としては、例えば、酸(塩酸、硫酸、リン酸、*p*-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、フッ化水素酸、臭化水素、塩化アルミニウム、ヨウ化トリメチルシリル、三フッ化ホウ素等)または塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、アンモニア、ヒドラジン等)による加水分解、還元(水素-パラジウム炭素、ギ酸-パラジウム炭素、亜鉛-酢酸、金属ナトリウム-液体アンモニア等)、酸化(2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)、過酸化水素、酢酸水銀等)が挙げられる。

25 化合物(XXXVII)と化合物(XXXVIII)の反応は脱酸剤(塩基)存在下、溶媒中で実施することができる。脱酸剤(塩基)としては水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等リチウムアミド類等の無機塩基あるいは*N,N*-ジイソプロピルアミン、*N*-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基等を好適に用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノール、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミ

ド、トルエン、キシレン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジオキサン等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は-50〜用いる溶媒の沸点、殊に0〜100℃で好適に進行する。

5 化合物(XXXIX)に化合物(XL)を反応させ化合物(I-b)を得る反応、化合物(XXXVI)に化合物(XL)を反応させ化合物(XLI)を得る反応または化合物(XLII)に化合物(XXXVIII)を反応させ化合物(I-b)を得る反応は、化合物(XXXVII)と化合物(XXXVIII)との反応と同様に実施することができる。

[F法]

10 化合物(XLIII)と化合物(VI)との反応は、化合物(V)と化合物(VI)との反応と同様に実施することができる。

15 化合物(XLIV)の還元反応は、常法により実施することができるが、例えば、接触還元により好適に実施することができる。接触還元は、例えば、水素常圧下、溶媒中、触媒を添加して実施することができ、用いる触媒としては、例えば、パラジウム-炭素を好適に用いることができる。溶媒としては、例えば、エタノールを好適に用いることができる。本反応は、室温で好適に進行する。

20 化合物(XLV)と化合物(XLVI)との反応は、還元剤の存在下、および酸の存在下または非存在下、溶媒中で実施することができる。還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等のトリアシロキシ水素化ホウ素ナトリウムを好適に用いることができる。酸としては、酢酸、プロピオン酸等の有機酸を好適に用いることができる。溶媒としては、ジクロロエタン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、-50℃〜100℃、殊に-10℃〜室温で好適に進行する。

25 化合物(XLVII)のカルボキシル基の保護基R⁸の脱離は、化合物(VII)のカルボキシル基の保護基R⁸の脱離と同様に実施することができる。

引き続き、化合物(IX)もしくはその反応性誘導体との反応は、化合物(VIII)と化合物(IX)もしくはその反応性誘導体との反応と同様に実施することができる。

[G法]

化合物(XLVIII)を二酸化炭素で処理して化合物(XLIX)を得る反応は、上記化合

物(XI)を二酸化炭素で処理し、化合物(XII)を得る反応と同様に実施することができる。

5 化合物(XLIX)に、化合物(III)を作用させて化合物(L)を得る反応は、上記化合物(II)に化合物(III)を作用させ、化合物(IV)を得る反応と同様に実施することができる。

化合物(L)に、化合物(IX)またはその塩もしくはその反応性誘導体を作用させて化合物(LI)を得る反応は、上記化合物(VIII)に化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を作用させ、化合物(I-a)を得る反応と同様に実施することができる。また、化合物(L)のハロゲン化は常法により実施することができる。

10 化合物(LI)に化合物(LII)を作用させて化合物(LIII)を得る反応は、上記化合物(II)に化合物(III)を作用させ、化合物(IV)を得る反応と同様に実施することができる。

15 化合物(LIII)を酸化したのち化合物(VI)またはその塩を作用させて化合物(I)を得る反応は、上記化合物(IV)を酸化して化合物(V)としたのち化合物(VI)またはその塩を作用させて化合物(I)を得る反応と同様に実施することができる。

化合物(L)のカルボキシル基を保護する反応は、上記化合物(XII)のカルボキシル基を保護して化合物(XIII)を得る反応と同様に実施することができる。

固相担体としては、メリフィールド樹脂の他、ベンジルおよびフェナシルハロゲン化樹脂等のハロゲン樹脂を用いることができる。

20 [H法]

化合物(LIV)に化合物(III)を作用させる反応は、上記化合物(II)に化合物(III)を作用させる反応と同様に実施することができる。また、ひきつづく化合物(IX)もしくはその反応性誘導体との反応は、化合物(VIII)と化合物(IX)もしくはその反応性誘導体との反応と同様に実施することができる。

25 化合物(LV)に化合物(LVI)を作用させて化合物(LVII)を得る反応は、脱酸剤の存在下または非存在下、溶媒中で実施することができる。脱酸剤としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナ

トリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。溶媒としては、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、トルエン等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、 -10°C ～室温、殊に 0°C ～室温で好適に進行する。

5 化合物(LVII)に、化合物(LII)を作用させ、化合物(LIII)を得る反応は、上記化合物(II)に化合物(III)を作用させ、化合物(IV)を得る反応と同様に実施することができる。

化合物(LIII)を酸化させ、次いで化合物(VI)を作用させる反応は、上記化合物(IV)を酸化して化合物(V)としたのち化合物(VI)またはその塩を作用させて化合物(I)を得る反応と同様に実施することができる。

10 化合物(LV)に化合物(LII)を作用させた後に、化合物(VI)を作用させる反応は、上記化合物(LI)に化合物(LII)を作用させる反応および、化合物(V)と化合物(VI)との反応と同様に実施することができる。

化合物(LV)に化合物(VI)を作用させた後に、化合物(LII)を作用させる反応は、上記化合物(V)と化合物(VI)との反応、および化合物(LI)に化合物(LII)を作用させる反応と同様に実施することができる。

[I 法]

20 化合物(LVIII)を二酸化炭素で処理して化合物(LIX)を得る反応は、上記化合物(XI)を二酸化炭素で処理し、化合物(XII)を得る反応と同様に実施することができる。

化合物(LIX)に、化合物(LVI)を作用させる反応は、上記化合物(LV)に化合物(LVI)を作用させて化合物(LVII)を得る反応と同様に実施することができる。

25 化合物(IX)またはその塩を作用させることにより、化合物(LX)を得る反応は、上記化合物(VIII)に化合物(IX)を作用させて化合物(I)を得る反応と同様に実施することができる。

化合物(LX)に、化合物(LII)を作用させ、化合物(LXI)を得る反応は、上記化合物(LI)に化合物(LII)を作用させて化合物(LIII)を得る反応と同様に実施することができる。

化合物(LXI)に、化合物(VI)またはその塩を作用させる反応は、上記化合物(V)

に化合物(VI)を作用させて化合物(VII)を得る反応と同様に実施することができる。

次いで得られた化合物を酸化する反応は、上記化合物(IV)を酸化する反応と同様に実施することができる。

- 5 次いで得られた化合物に化合物(III)を作用させて化合物(I—d)を得る反応は、上記化合物(V)に化合物(VI)を作用させて化合物(VII)を得る反応と同様に実施することができる。

[J法]

- 10 化合物(LXII)を保護して、化合物(LXIII)を得る反応は、上記化合物(II)に化合物(III)を作用させ、化合物(IV)を得る反応と同様に実施することができる。保護基としては、例えば置換されていてもよい低級アルキル基を用いることができる。

- 15 化合物(LXIII)に化合物(IX)またはその反応性誘導体を作用させ、化合物(LXIV)を得る反応は、上記化合物(VIII)に化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を作用させ、化合物(I)を得る反応と同様に実施することができる。

化合物(LXIV)を脱保護し、化合物(LXV)を得る反応は、上記化合物(XXXVI)を脱保護し、化合物(XXXVII)を得る反応と同様に実施することができる。

- 20 化合物(LXV)に化合物(LXVI)を作用させ、化合物(LXVII)を得る反応は、塩基の存在下または非存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の該反応を阻害しない溶媒をいず
25 れも好適に用いることができる。本反応は、 -10°C ～ 100°C 、殊に 60°C ～ 70°C で好適に進行する。

化合物(LXVII)に化合物(XLVI)を作用させる反応は、化合物(XLV)と化合物(XLVI)との反応と同様に実施することができる。

かくして得られる化合物(I)は、所望により、その薬理的に許容し得る塩とす

ることができる。

なお、出発化合物(II)は、例えば、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、350頁、65巻、1943年に記載されている方法に準じて製造することができる。

5 実施例

上記例示の各方法で合成される本発明化合物(I)の具体例(実施例)を下記に示すが、これにより本発明が限定されるものではない。

実施例1

- 10 (1)ジイソプロピルアミン15.62g(2.3当量)のテトラヒドロフラン400ml溶液にn-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液96.5ml(2.3当量)を、ドライアイス-アセトン浴上で10分間かけて加え、反応混合物を30分間攪拌する。2,4-ジクロロピリミジン10.00g(1当量)のテトラヒドロフラン350ml溶液を2時間かけて加え、さらに1時間攪拌する。3,4,5-
- 15 トリメトキシベンズアルデヒド19.75g(1.5当量)のテトラヒドロフラン100ml溶液を1時間かけて加え、さらに1時間攪拌する。

- 反応混合物を氷-10%塩酸水溶液約1.5リットル中にカニューレを通して注ぎ、酢酸エチル各500mlで2回抽出する。有機層を集め、10%塩酸水溶液、水、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:ヘキサン:酢酸エチル=5:5:2→ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1)で分離する。所望の分画を集め、真空濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:酢酸エチル=30:1→
- 20

15 : 1)で分離し、*n*-ヘキサンから結晶化して、わずかに緑褐色の結晶性粉末の、2,4-ジクロロ-5-[ヒドロキシ-(3,4,5-トリメトキシフェニル)メチル]ピリミジン10.83 g (47%)を得る。融点：115~118℃。

(2)上記(1)で得られた化合物10.83 g、二酸化マンガン15 gおよびクロロホルム200 mlの混合物を室温で16時間攪拌し、さらに二酸化マンガン35 gおよびクロロホルム60 mlを加えて、室温で24時間攪拌する。

不溶物をセライト上でろ過して除き、ろ液を真空濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=3：1)で精製し、真空濃縮してわずかに黄色のプリズム状の2,4-ジクロロ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)ピリミジン9.30 g (収率：86%)を得る。融点：140~141℃

(3)上記(2)で得た化合物15 gの無水トルエン200 ml中懸濁液にトリエチルアミン6.63 gを加え、さらに3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン7.5 gのトルエン50 ml溶液を0℃で20分かけて加える。大部分のアミン化合物を添加後、白色粉末状固体が析出する。さらに、混合物を室温で1時間攪拌する。

反応混合物を2時間攪拌後、さらに3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン0.75 gを加える。さらに1時間攪拌後、反応混合物をろ過し、得られた白色ケーキ状物をトルエンで洗浄する。白色ケーキ状物はトリエチルアミン塩酸塩と所望生成物との混合物である。得られた白色ケーキ状物をトルエンに溶解し、酢酸エチルおよびテトラヒドロフラン、さらに水および炭酸水素ナトリウムで処理する。有機層を順次塩化ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮する。

残渣をクロロホルムに溶解し、ろ過し、真空濃縮する。得られた残渣をクロロホルム約100 mlとエーテル約100 mlの混合液で再結晶し、ろ過し、得られたケーキ状物をエーテルで十分に洗浄して、無色固体を空気乾燥して、2-クロロ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン20.21 g (収率：97%)を得る。融点：165℃

(4) 2-(ヒドロキシメチル)ピリジン 68 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に水素化ナトリウム (60% 油中懸濁液) 25 mg を加え、室温で 30 分間攪拌して、白色懸濁液を得る。上記(3)で得た化合物 45 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液を上記懸濁液に加える。この間懸濁液は白色から黄色に変わる。

- 5 室温で 1 時間攪拌後、反応混合物を真空濃縮し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空濃縮乾燥する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; クロロホルム: メタノール = 50:1) に供して薄層クロマトグラフで単一のスポットを得る。

- 10 所望の分画を濃縮乾固し、酢酸エチル-ヘキサノール-ジイソプロピルエーテルでトリチュレーションして、無色結晶の 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 56.0 mg を得る。融点: 129°C

15 実施例 2

- 2-メチルアミノエタノール 100 mg のジメチルホルムアミド 1 ml 溶液を、室温にて、実施例 1-(3)で得た 2-クロロ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 120 mg のジメチルホルムアミド 1 ml 溶液に添加する。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、水 50 ml を加える。混合物を酢酸エチル-クロロホルムで抽出し、抽出液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム-メタノール (5%)) で処理して、白色結晶の 2-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-5-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 110 mg を得る。融点: 166.5~168°C
- 25

実施例 3

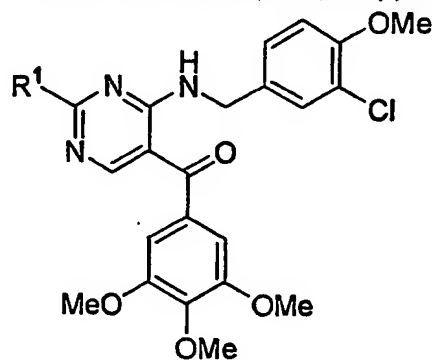
上記実施例 1-(3)で得た 2-クロロ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 1

0.1 mg、シアン化カリウム 27.5 mg および塩化パラジウムトリフェニルホスフィン 3 mg のジメチルホルムアミド 3 ml 混合物を 120℃で7時間攪拌する。反応混合物に4-ヒドロキシピペリジンを加え、室温で1時間攪拌する。

- 5 反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出する。抽出液を水、食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮乾固して、黄色固体状の2-シアノ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 7.5 mg を得る。融点：140～143℃

実施例 4～45

実施例 1～(3)で得た化合物と対応する出発物質を実施例 1～(4)または実施例 2と同様に処理して、下記第 1 表記載の化合物を得る。



第 1 表(その 1)

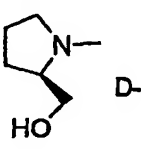
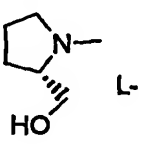
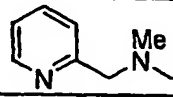
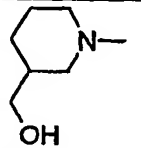
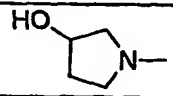
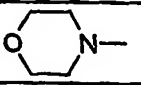
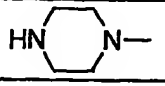
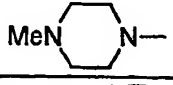
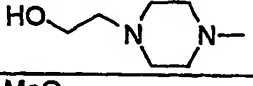
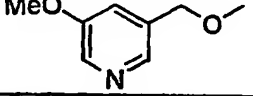
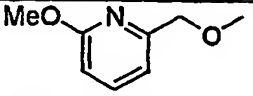
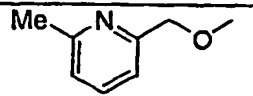
実施例番号	R ¹	物理恒数等
4		M. p. 98°C
5		M. p. 112-114°C
6		M. p. 98°C
7		M. p. 166-168°C
8		M. p. 210-201°C
9		M. p. 132-133°C
10		M. p. 175-176°C
11		M. p. 169-170°C
12		M. p. 129°C

第1表(その2)

実施例番号	R ¹	物理恒数等
13		M. p. 164-165°C
14		M. p. 183-184°C
15		泡状物 IR (Nujol): 1622, 3284 cm ⁻¹ MS (m/z): 537 (M+H) ⁺
16		泡状物 IR (Nujol): 1626, 1675, 3289 cm ⁻¹ MS (m/z): 537 (M+H) ⁺
17		M. p. 210-201°C
18	MeO-	M. p. 136-138°C
19	Me ₂ N-	M. p. 127°C
20		M. p. 98-100°C
21		M. p. 166-168°C
22		M. p. 121-123°C
23*		粉末状物 IR (Nujol): 1640 cm ⁻¹ MS (m/z): 544 (M+H) ⁺
24		M. p. 112-114°C
25		M. p. 234-236°C
26		M. p. 127-129.5°C

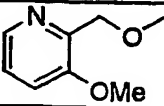
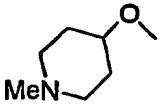
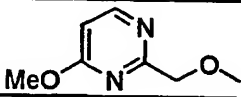



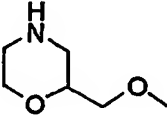
*: 3 塩酸塩

第1表(その3)

実施例番号	R ¹	物理恒数等
27**		粉末状物 IR (Nujol): 1637 cm ⁻¹ MS (m/z): 543 (M+H) ⁺
28**		粉末状物 IR (Nujol): 1636 cm ⁻¹ MS (m/z): 543 (M+H) ⁺
29		M. p. 139-140°C
30		M. p. 140-142°C
31		M. p. 191°C
32		M. p. 176-177°C
33		M. p. 155-156°C
34		M. p. 155-156°C
35		M. p. 176-178°C
36		M. p. 154-157°C
37		M. p. 139-142°C
38		M. p. 128-131°C

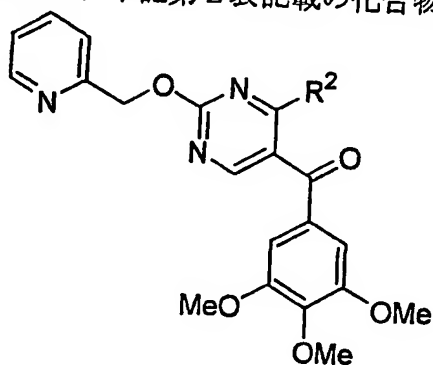
** : 2 塩酸塩

第1表(その4)

実施例番号	R ¹	物理恒数等
39		M. p. 153-156°C
40		粉末状物 IR (Nujol): 1645 cm ⁻¹ MS (m/z): 557 (M+H) ⁺
41		M. p. 128°C
42		M. p. 113-115°C
43		M. p. 175-176°C
44		泡状物 IR (Nujol): 1619, 3304 cm ⁻¹ MS (m/z): 531 (M+H) ⁺
45		泡状物 IR (Nujol): 3314, 1619 cm ⁻¹ MS (m/z): 559 (M+H) ⁺

実施例 46～63

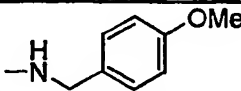
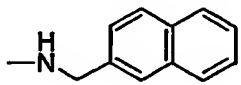
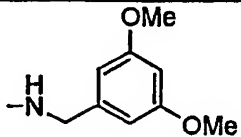
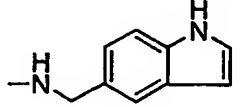
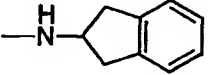
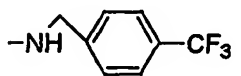
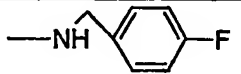
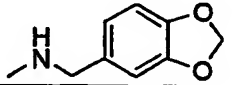
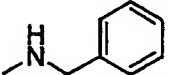
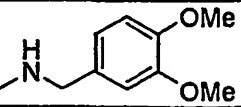
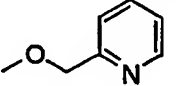
実施例 1-(2) で得た化合物と対応する出発物質を実施例 1-(3) および実施例 1-(4) と同様に処理して、下記第 2 表記載の化合物を得る。



第 2 表(その 1)

実施例番号	R ²	物理恒数等
46		M. p. 120-122°C
47		M. p. 97-99°C
48		M. p. 149-151°C
49		アモルファス状物 IR (Nujol): 1621 cm ⁻¹ MS(m/z): 560 (M+H) ⁺
50		M. p. 124-127°C
51		アモルファス状物 IR (Nujol): 1621 cm ⁻¹ MS(m/z): 565 (M+H) ⁺
52		M. p. 136-136.5°C

第2表(その2)

実施例番号	R ²	物理恒数等
5 3		M. p. 91-91.5°C
5 4		油状物 IR (Neat): 3301, 1620 cm ⁻¹ MS (m/z): 537 (M+H) ⁺
5 5		M. p. 134-135°C
5 6		M. p. 189-191°C
5 7		油状物 IR (Neat): 3288, 1621 cm ⁻¹ MS (m/z): 513 (M+H) ⁺
5 8		油状物 IR (Neat): 3301, 1619 cm ⁻¹ MS (m/z): 555 (M+H) ⁺
5 9		M. p. 130-131°C
6 0		M. p. 147-148°C
6 1		M. p. 119-119.5°C
6 2		M. p. 121-122°C
6 3		M. p. 153.5-154°C

実施例 6 4

実施例 4 7 で得られた 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(3,4,5-トリメ

トキシフェニルカルボニル)−4−(3−アミノ−4−メトキシベンジルアミノ)ピリミジン53mg、無水酢酸8.6mg、ピリジン16mgおよび塩化メチレン3mlの混合物を室温で2時間攪拌する。反応混合物にさらに無水酢酸8mgを加え、室温で1.5時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチル、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。

硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; 酢酸エチル→クロロホルム: メタノール=20:1)で精製し、ジエチルエーテルでトリチュレーションして無色結晶の2−(2−ピリジルメトキシ)−5−(3,4,5−トリメトキシフェニルカルボニル)−4−(3−アセチルアミノ−4−メトキシベンジルアミノ)ピリミジン55mgを得る。融点: 193.5~195.5℃

実施例65

実施例48で得られた2−(2−ピリジルメトキシ)−5−(3,4,5−トリメトキシフェニルカルボニル)−4−(3−メチルアミノ−4−メトキシベンジルアミノ)ピリミジン42mgの塩化メチレン3ml溶液に、塩化メシル48mgとトリエチルアミン69mgを3回に分けて、1時間間隔で加え、反応混合物を室温で1時間攪拌する。酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(2枚、溶媒; 酢酸エチル)で精製して、無色不定形の2−(2−ピリジルメトキシ)−5−(3,4,5−トリメトキシフェニルカルボニル)−4−[4−メトキシ−3−(N−メチルメタンスルホニルアミノ)ベンジルアミノ]ピリミジン20mgを得る。

IR (Nujol): 1621, 1584 cm^{-1}

MS (m/z): 624 (M+H)⁺

実施例66

実施例 1-(2)で得られた 2, 4-ジクロロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)ピリミジン 150 mg と 3-クロロ-4-メトキシフェニルメタノール 79.2 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液を水素化ナトリウム 19.2 mg (60%油性懸濁物)で 0℃で 30 分間反応させる。反応混合物に 2-ピリジルメタノール 47.7 mg を加え、ついで水素化ナトリウム 17.5 mg (60%油性懸濁物)を 0℃で加える。30 分攪拌後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、ついで分取薄層クロマトグラフィーに付して下記の化合物を得る。

(A) 2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルオキシ)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-(2-ピリジルメトキシ)ピリミジン (40.1 mg)

融点: 172~173℃

(B) 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルオキシ)ピリミジン (51.9 mg)

融点: 108~109℃

(C) 2, 4-ビス(3-クロロ-4-メトキシベンジルオキシ)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)ピリミジン (85.7 mg)

融点: 138~139℃

実施例 67

(1) 2-メチルチオ-4-クロロ-5-エトキシカルボニルピリミジン 1.0 g、(3-クロロ-4-メトキシフェニル)メチルアミン 0.81 g、トリエチルアミン 0.66 ml およびテトラヒドロフラン 12 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌する。反応混合物を 10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出する。集めた有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=5:1)で精製し、真空濃縮して無色油状物を得、これを室温で一晩放置して結晶化させて、2-メチルチオ-5-エトキ

シカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン1.58 gを得る。融点：82～83℃

(2) 上記(1)で得られた2-メチルチオ-5-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン300mgのクロロホルム5ml溶液に氷冷下、m-クロロ過安息香酸(80%)369mgを加え、反応混合物を室温で5時間攪拌する。さらにm-クロロ過安息香酸(80%)106mgとクロロホルム6mlを追加し、反応混合物を室温にて2時間攪拌する。

反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、水層をクロロホルムで抽出する。集めた有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=3：1→3：2)で分離して、無色カaramel状の2-メチルスルホニル-5-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン133mgを得る。

IR(CHCl₃)cm⁻¹：3333, 1695, 1593, 1572, 1503

MS(m/z)：400(M+H)⁺

(3) 2-ヒドロキシメチルピリジン32mgと水素化ナトリウム(60%油性懸濁物)11.8mgのテトラヒドロフラン2.5ml混合物を室温で5時間攪拌し、上記(2)で得られた2-メチルスルホニル-5-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン118mgのテトラヒドロフラン2.5ml溶液を室温に加え、室温で30時間攪拌する。反応混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで2回抽出する。集めた有機層を水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ついで減圧下濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒；クロロホルム：酢酸エチル=4：1→1：2)で精製し、減圧下濃縮して、無色カaramel状の2-(2-ピリジルメトキシ)-5-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン106mgを得る。

IR(CHCl₃)cm⁻¹：3337, 1685, 1591, 1502, 1451, 1440, 1421

MS(m/z)：429(M+H)⁺

実施例 68

(1) 実施例 67-(1) で得られた 2-メチルチオ-5-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 500mg のクロロホルム 5ml 溶液に m-クロロ過安息香酸 (80%) 323mg のクロロホルム 4ml 溶液を氷冷下 30 分間かけて滴下し、同温度で 1 時間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、クロロホルム層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して、無色カラメル状の 2-メチルスルフィニル-5-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 545mg を得る。

IR (neat) cm^{-1} : 3333, 1694, 1588, 1574, 1503, 1463, 1440

MS (m/z) : 384 ($M+H$)⁺

(2)-i) 2-ヒドロキシメチルピリジン 1.46g と水素化ナトリウム (60%油性) 0.521g およびテトラヒドロフラン 20ml の混合物を室温で 20 分間攪拌して懸濁液を得る。該懸濁液を上記 (1) で得た化合物 4.90g のテトラヒドロフラン 25ml 溶液に 10 分間かけて氷冷下で滴下し、同温度で 1 時間攪拌する。

反応混合物を氷-10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出する。有機層を集め、10%クエン酸水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ついで減圧下濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 ; クロロホルム : 酢酸エチル = 2 : 1 → 3 : 2、ついで クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で分離し、第 1 フラクションを真空蒸発させて、わずかに黄色カラメル状の 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン (実施例 67-(3) で得た化合物) 2.25g を得る。

(2)-ii) 上記シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離される第 2 フラクションを真空濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 ; クロロホルム

ム：酢酸エチル＝10：1、クロロホルム：メタノール＝10：1)に付し、第3フラクションおよび第4フラクションに分ける。

この第3フラクションを減圧下濃縮し、イソプロピルエーテルから結晶化させて、無色結晶性粉末の2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(2-ピリジルメトキシカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン234mgを得る。融点：115～120℃

(2)-iii) また、上記第4フラクションを真空濃縮すると無色結晶性粉末の2-ヒドロキシ-5-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン2.06gを得る。融点：117～122℃。

(3) 上記(2)-i)で得た化合物4.48gのエタノール80mlと水40mlの混合溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液52mlを氷冷下に加え、反応混合物を室温で13時間攪拌する。反応混合物を氷冷下10%塩酸と10%クエン酸で中和し、減圧下濃縮する。得られた懸濁液を水約100mlで希釈し、氷冷下30分間放置する。得られた沈澱物をろ取し、水、イソプロピルアルコール、ジイソプロピルエーテル、n-ヘキサンで洗浄し、70℃で減圧乾燥し無色結晶性粉末の2-(2-ピリジルメトキシ)-5-カルボキシ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン3.84gを得る。融点：201～203℃。

(4) 上記(3)で得た化合物51mgの塩化メチレン5ml溶液にチオニルクロリド10滴を滴下し、反応混合物を室温で1時間攪拌し、揮発物を真空留去する。得られた残渣を塩化メチレン3mlに溶解し、4-ヒドロキシピペリジン64mgとトリエチルアミン89μlを加える。反応混合物を室温で30分間攪拌する。

反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出する。集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮する。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(溶媒；クロロホルム：メタノール＝10：1)で分離して、下記の3化合物を得る。
(A) 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(4-ヒドロキシピペリジルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(27mg)：

無色アモルファス状物

IR (neat) cm^{-1} : 3334, 1621, 1614, 1583, 1575, 1503,

1 4 4 2, 1 4 1 2

MS (m/z): 484 ($M+H$)⁺

(B) 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(4-クロロスルフィニルオキシピペリ
ジルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン

5 (18 mg):

無色アモルファス状物

IR (nujol) cm^{-1} : 3333, 1619, 1582, 1501, 1458, 141

1

MS (m/z): 466 ($M+H$)⁺

10 (C) 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-[4-(4-ピペリジルオキシスルフィ
ニルオキシ)ピペリジルカルボニル]-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル
アミノ)ピリミジン(3 mg):

無色アモルファス状物

MS (m/z): 631 ($M+H$)⁺

15

実施例 69

実施例 68-(3)で得た 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-カルボキシ-4-
(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 100 mg、2-ヒドロ
キシメチルピリミジン 30 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチ
ルカルボジイミド・塩酸塩 53 mg、ジメチルアミノピリジン 33 mg のジメチ
ルホルムアミド 3 ml 混合物を室温下 2 時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、
20 酢酸エチルで抽出する。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、
減圧下濃縮する。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(溶媒; クロロホ
ルム: メタノール=25:1)で精製し、ジエチルエーテルでトリチュレーション
25 ンして、2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(2-ピリミジルメトキシカルボニ
ル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 60 mg を得
る。融点: 137~139℃

実施例 70

(1) 実施例68-(3)で得られた2-(2-ピリジルメトキシ)-5-カルボキシ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン130mg、塩化メチレン6mlおよびチオニルクロリド0.10mlの混合物を室温で1時間攪拌する。揮発物を減圧下除去し、さらに塩化メチレンを加え減圧下共沸留去し、塩化メチレン3mlで希釈する。

得られた懸濁液を2部に分け、その一つを塩化メチレン1mlで希釈し、氷冷下メタノール1mlに加える。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで2回抽出する。集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル=2:1→1:1)で精製し、減圧下濃縮する。得られた残渣をジイソプロピルエーテルでトリチュレーションして、無色結晶性粉末の2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(メトキシカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン37mgを得る。融点: 135~136℃

(2) 一方、上記懸濁液の残りの部分と、塩化メチレン3mlおよび水酸化アンモニウム2mlとの混合物を氷冷下1時間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出する。集めた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ついで減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: メタノール=20:1→10:1)で精製し、減圧下濃縮し、ジイソプロピルエーテルでトリチュレーションして、無色結晶性粉末の2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(アミノカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン45mgを得る。融点: 208~209℃

実施例71

実施例68-(3)で得られた2-(2-ピリジルメトキシ)-5-カルボキシ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン100mgの塩化メチレン3.5ml溶液にチオニルクロリド0.02mlを室温に加え、反応混合物を室温で1時間攪拌する。揮発物を室温で減圧下除去し、さらに塩化メチレンを

加え減圧下共沸留去する。

得られた残渣を塩化メチレン 8 ml に懸濁し、氷冷下 N-メチルメトキシアミン塩酸塩 29 mg と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 3 ml の混合物に攪拌した加える。反応混合物を室温で 1 時間攪拌する。

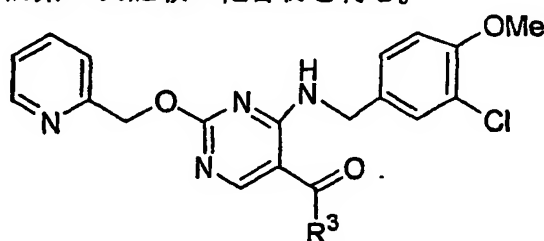
- 5 反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出する。集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; 酢酸エチル)で精製し、減圧下濃縮して無色カaramel 状の、2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(N-メチル-N-メトキシアミノカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 81 mg を得る。

IR (neat) cm^{-1} : 3331, 1621, 1581, 1502, 1439, 1410

MS (m/z): 444 (M+H)⁺

15 実施例 72~75

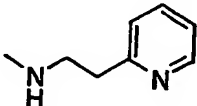
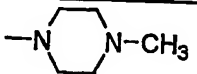
実施例 68-(3) で得られた化合物と対応する出発物質を実施例 69、70 と同様に処理して、下記第 3 表記載の化合物を得る。



第 3 表

実施例番号	R ³	物理恒数等
72		アモルファス状物 IR: 1688 cm^{-1} MS (m/z): 472 (M+H) ⁺
73		M. p. 100-102°C

73

74		M. p. 140-142°C
75		M. p. 128-129°C

実施例 76

2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボ
 ニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(実施例1-
 5 (4)) 10.0 mg、クロロカルボニル酢酸メチル 24 μ l および無水トルエン 2
 ml の混合物を室温で6時間、還流温度下1時間反応させたのち、反応混合物を
 冷却し、酢酸エチルおよび水を加える。有機層を分離し、水、飽和炭酸水素ナト
 リウム水溶液および食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカ
 10 ゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル=1:1 \rightarrow 酢
 酸エチル)に付し、部分結晶性油状物の2-ヒドロキシ-5-(3,4,5-トリメ
 トキシフェニルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)
 ピリミジン 6.9 mg を得る。

MS (m/z): 458 (M-H)⁻

15 実施例 77

実施例68-(1)で得られた化合物をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、
 室温下L-プロリノール 1.50 g およびトリエチルアミン 1.60 g のテトラヒ
 ドロフラン 10 ml 溶液を加える。1晩攪拌後、反応混合物を酢酸エチルで希釈
 し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリ
 20 ウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー(溶媒: クロロホルム)にて精製し、エーテル-n-ヘキサンより結晶化し、
 (S)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニ
 ル-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)ピリミジン 4.72 g を得
 る。融点: 88~90°C、MS (m/z): 421 (M+H)⁺

実施例 78

2-メチルチオ-4-クロロ-5-エトキシカルボニルピリミジン 2.0 g および 3-ニトロ-4-メトキシベンジルアミン 1.72 g を実施例 67-(1) と同様に処理することにより、淡黄色結晶の 2-メチルチオ-4-(3-ニトロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン 3.15 g を得る。融点：99～100.5℃

実施例 79

2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン(実施例 67-(1)で得た化合物) 2.00 g をジメチルスルホキシド 10 ml に懸濁し、室温下 10% 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml で処理する。反応混合物は 6 時間後でも懸濁状態である。ジメチルスルホキシド 5 ml を加え、反応混合物を室温下 1 晩攪拌する。得られた透明な反応液にクエン酸を加え酸性とした。過剰量の水(約 50 ml)を加え、生じた沈澱物をろ取り、イソプロピルアルコールで洗浄し、ついでイソプロピルエーテルでさらに洗浄し、減圧乾燥して、淡黄色微粉末状の、2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシピリミジン 1.864 g を得る。融点：238～240℃(分解)

20 実施例 80

実施例 79 で得られた 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシピリミジン 0.500 g と、2-ピリジルメチルアミン 0.1749 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.1987 g、1,2-ジクロロエタン塩酸 0.3102 g および無水ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を 0℃ で 1 晩攪拌し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルでトリチュレーションして無色粉末状の 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ピリミジン 0.5966 g を得る。融点：143～144.5℃

実施例 8 1

実施例 7 9 で得られた 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベン
ジルアミノ)-5-カルボキシピリミジン 0.100 g と トリエチルアミン 82 μ
1 の テトラヒドロフラン 2.0 ml 溶液を室温下 2, 4, 6-トリクロロベンゾイ
5 ルクロリド 51 μ l で処理し、ジメチルアミノピリジン約 1 mg を加え、10分
間攪拌する。2-ピリジンメタノール 31 μ l を加え、反応混合物を 12 時間攪
拌する。得られた混合物に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分離し、炭酸水
素ナトリウム、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下乾燥する。
得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢
10 酸エチル=5:1~2:1)で精製し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルで再
結晶して、無色針状結晶の 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベン
ンジルアミノ)-5-(2-ピリジルメトキシカルボニル)ピリミジン 0.5183
g を得る。融点: 117.5~118°C

15 実施例 8 2

(1) 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-
[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ピリミジン(実施例 8 0 で得た化合物)
150.0 mg の クロロホルム 5.0 ml 溶液を 0°C 下 m-クロロ過安息香酸(8
0%) 85.6 mg で 30 分間処理する。ピペラジン 0.263 g を加え、反応混
20 合物を室温下 1 晩攪拌する。反応混合物に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム
水溶液を加え、有機相を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩
水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮する。残渣を
シリカゲルクロマトグラフィー(溶媒; 酢酸エチル)で精製して、無色アモルファ
ス状固体の 2-(1-ピペラジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル
25 アミノ)-5-[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ピリミジン 128.4 m
g を得る。MS (m/s): 468 (M+H)⁺

(2) 上記(1)で得られた化合物を塩酸-メタノールで処理して結晶性粉末を得、
これをメタノール-イソプロピルエーテルでトリチュレーションして、無色結晶
固体の 2-(1-ピペラジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミ

ノ)ー5-[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ピリミジン塩酸塩84.2mgを得る。融点: 252~253°C(分解)

実施例83

5 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ー5-(2-ピリジルメトキシカルボニル)ピリミジン(実施例81で得た化合物)0.150gをm-クロロ過安息香酸(80%)78.9mgで0°C15分間処理し、ついでピペラジン0.2398gを加える。反応混合物を室温で1晩攪拌する。反応液を実施例82-(1)と同様に処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; 酢酸エチル単独~酢酸エチル: メタノール=1:1)で精製し、酢酸エチル: イソプロピルエーテル(1:1)で再結晶して無色粉末状の2-(1-ピペラジニル)ー4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ー5-(2-ピリジルメトキシカルボニル)ピリミジン75.1mgを得る。融点: 101~103°C

実施例84

(1)水素化リチウムアルミニウム4.15gのテトラヒドロフラン150ml懸濁液に2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ー5-エトキシカルボニルピリミジン(実施例67-(1)で得た化合物)38.32gのテトラヒドロフラン100ml溶液を氷冷下5~10°Cで1時間かけて加える。添加完了後、氷浴を除き、反応混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物に水4.15mlを氷冷下で加え、ついで3N水酸化ナトリウム水溶液4.15mlを加える。水4.15mlを3回混合物に加え、この混合液を室温で1時間攪拌する。混合物を硫酸マグネシウムで処理したのちろ過し、得られたケーキ状物をテトラヒドロフランで洗浄する。ろ液を減圧下濃縮し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルでトリチュレーションする。得られた結晶をろ過し、イソプロピルエーテルで充分洗浄して淡黄色結晶性粉末の2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ー5-ヒドロキシメチルピリミジンを得る。

第1回生成; 収量: 25.10g、融点: 162~163°C

第2回生成；収量：2.32 g、融点：159～160℃

さらに、先のケーキ状物をイソプロピルエーテルで再度洗浄し、ろ液を減圧下濃縮し無色結晶物を得る。得られた固体をイソプロピルエーテルに懸濁し、ろ過し、ついで沈澱物をイソプロピルエーテルとヘキサンで十分に洗浄して、4.2

5 6 gの無色結晶2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ヒドロキシメチルピリミジンを得る。融点：161～162℃

(2)上記(1)で得た2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ヒドロキシメチルピリミジン25.10 gのクロロホルム150 ml懸濁液に二酸化マンガン粉末37.6 g(原料化合物の1.5倍量)を加え、反

10 応混合物を室温で1日激しく攪拌する。さらに二酸化マンガン粉末12.6 g(原料化合物の0.5倍量)で処理し、3晩攪拌する。不溶物をセライトろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルに懸濁する。沈澱物をろ過し、イソプロピルエーテルとヘキサンで順次洗浄して無色結晶状の2

15 -メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ホルミルピリミジン22.43 gを得る。融点：124～125℃

実施例85

(1)ジメチルメチルホスホネート1.92 gのテトラヒドロフラン10 ml溶液にn-ブチルリチウムの1.6 Mヘキサン溶液8.69 mlを-78℃で10分

20 間で加える。混合物を同温度で30分間攪拌する。実施例84-(2)で得た2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ホルミルピリミジン1.00 gのテトラヒドロフラン10 ml溶液を-78℃で反応混合物にシリンジで滴下して、黄色懸濁液を得る。これを同温度で30分間攪拌する。

25 ドライアイス-アセトン槽を除き、反応混合物をしばらく攪拌し、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぐ。混合物を攪拌し、酢酸エチルで抽出する。有機層を分取し、水と食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ついで減圧下濃縮して無色泡状物の粗2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[(1-ヒドロキシ-2-ジメトキシホスホリル)エチル]ピリミジン1.33 gを得る。

(2) 上記で得られた粗 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベン
ジルアミノ)-5-[(1-ヒドロキシ-2-ジメトキシホスホリル)エチル]ピリ
ミジン 1.32 g、二酸化マンガン 3.96 g およびクロロホルム 20 ml 混合物
を室温下一晩激しく攪拌する。沈殿する二酸化マンガンをろ過して除き、ろ液を
5 減圧下濃縮して淡黄色泡状物を得る。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィ- (酢酸エチル単独~酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、精
製された分画を集め、減圧下濃縮して無色泡状物 1.18 g を得る。これを酢酸
エチル-イソプロピルエーテルの混合液で結晶化して無色結晶の 2-メチルチオ
-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(ジメトキシホスホリ
10 ルアセチル)ピリミジン 1.14 g を得る。融点: 104~105℃

実施例 86

(1) n-ブチルリチウムの 1.6M ヘキサン溶液 2.0 ml に 3-プロモピリ
ジン 530 mg のジエチルエーテル 2 ml 溶液をドライアイス-アセトン槽で冷
却下シリンジで滴下する。直ちに白色固体物が生じる。反応混合物を-78℃で
15 10 分間攪拌する。反応混合物に実施例 84-(2) で得た 2-メチルチオ-4-
(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ホルミルピリミジン 208 mg
のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液をシリンジで加える。混合物に数秒間超音波
をかける。反応液を-78℃で 5 分間攪拌し、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水
20 溶液を加える。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水と食塩水で順次洗浄し、
硫酸ナトリウムで乾燥、ついで減圧下濃縮して黄色油状物を得る。

得られた粗成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (シリカゲル 20 g、
溶媒; 酢酸エチル単独~酢酸エチル:メタノール=20:1) で精製してわずかに
黄色の泡状物の 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルア
25 ミノ)-5-[(ヒドロキシ)(3-ピリジル)メチル]ピリミジン 155 mg を得る。
MS (m/z): 403 (M+H)⁺

(2) 上記で得た 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルア
ミノ)-5-[(ヒドロキシ)(3-ピリジル)メチル]ピリミジン 149 mg および
二酸化マンガン 450 mg のクロロホルム 3 ml 混合物を室温で一晩攪拌する。

不溶物をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮してわずかに黄色の固体物 140 mg を得る。固体を酢酸エチル-イソプロピルエーテル混合溶媒に懸濁し、ろ過する。得られたケーキ状物をヘキサンで十分に洗浄して、無色結晶物の 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(3-ピリジルカルボニル)ピリミジン 127 mg を得る。融点: 141~142°C、MS (m/z): 401 (M+H)⁺

実施例 87

2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ホルミルピリミジン(実施例 84-(2)で得た化合物) 2.057 g のクロロホルム 20 ml 溶液を m-クロロ過安息香酸(80%) 1.468 g で 0°C で 30 分間処理する。その反応混合物に L-(S)-プロリノール 0.901 g、ついでトリエチルアミン 1.33 ml を加え、0°C で 1 時間反応させる。その反応混合物を室温まで昇温し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、沈澱物をシリカプラグでろ過して除く。ろ液を減圧下濃縮して、無色アモルファス状の (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ホルミルピリミジン 1.9990 g を得る。MS (m/z): 377 (M+H)⁺

20 実施例 88

実施例 86 と同様にして、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ホルミル-2-メチルチオピリミジン 0.5 g にテトラヒドロフラン 20 ml 中、-78°C で 1-メチルイミダゾール 0.394 ml のリチウム塩を反応させ、得られる 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[(ヒドロキシ)(1-メチル-2-イミダゾリル)メチル]-2-メチルチオピリミジンを、クロロフォルム中室温下二酸化マンガンを酸化し、実施例 86 と同様に後処理を行い、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(1-メチル-2-イミダゾリルカルボニル)-2-メチルチオピリミジン 0.5913 g を得る。融点: 158~159°C

実施例 89

実施例 88 で得られた化合物 124.0 mg を実施例 87 と同様にして、クロロホルム 3.0 ml 中氷冷下 80% m-クロロ過安息香酸 69.5 mg を加え 15 分間攪拌する。L-プロリノール 60.6 μ l およびトリエチルアミン 86 μ l を加え、室温下 1 晩攪拌し、実施例 87 と同様に後処理を行い、(S)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(1-メチル-2-イミダゾリルカルボニル)ピリミジン 121.2 mg を得る。

IR (CHCl₃) cm⁻¹ : 3291, 1591, 1527, 1456, 1417, 1409, 1269, 1063, 805

MS (m/z) : 457 (M+H)⁺

実施例 90

(1) 1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 19.3 ml をジイソプロピルアミン 3.1 g のテトラヒドロフラン溶液 80 ml にドライアイス-アセトン浴で冷却しながら 10 分間で滴下し、30 分間攪拌する。その混合物に 2,4-ジクロロピリミジン 2 g のテトラヒドロフラン 70 ml 溶液を 2.5 時間で滴下し、1 時間同温度で攪拌する。その混合物にピリジン-2-アルデヒド 2.2 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を 50 分間で滴下し、混合物を同温度で 1 時間攪拌する。

反応混合物を氷冷下 10% クエン酸水溶液に注ぎ、有機層を分離し、水と食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 10 : 1、ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2、ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、2,4-ジクロロ-5-[(ヒドロキシ)(2-ピリジル)メチル]ピリミジンの粗生成物 480 mg を得る。

(2) 上記(1)で得られた粗生成物 104 mg、トリエチルアミン 71 mg および 3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 44 mg のトルエン 2 ml の混合物

を室温で12時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮する。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: メタノール=22:1)で精製してアモルファス状の2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[(ヒドロキシ)(2-ピリジル)メチル]ピリミジン53mgを得る。
MS (m/z): 391 (M+H)⁺

(3) 上記(2)で得た2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[(ヒドロキシ)(2-ピリジル)メチル]ピリミジン46mg、二酸化マンガン230mgおよびクロロホルム2.3mlの混合物を室温で3時間攪拌する。不溶物をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮して、2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-ピリジルカルボニル)ピリミジン39mgを得る。融点: 117~119°C(ジエチルエーテルで再結晶)。MS (m/z): 389 (M+H)⁺

実施例91

2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-ピリジルカルボニル)ピリミジン(実施例90-(3)で得た化合物)110mg、2-ピリジンメタノール34mg、10%水素化ナトリウム12mgおよびテトラヒドロフラン3mlの混合物を室温で5分間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮する。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; 酢酸エチル)で精製し、エチルエーテルでトリチュレーションして、2-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-ピリジルカルボニル)ピリミジン104mgを得る。融点: 81~84°C。MS (m/z): 462 (M+H)⁺

実施例92

実施例68-(1)で得られた2-メチルスルフィニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン全量のテトラ

- ヒドロフラン6 ml 溶液に、氷冷下2 N水酸化ナトリウム1.32 ml を氷冷下2分間で滴下し、反応混合物を氷冷下30分間攪拌する。さらにテトラヒドロフラン8 ml とN,N-ジメチルアセトアミド6 ml を加え、反応混合物を氷冷下30分間攪拌する。水5 ml とN,N-ジメチルアセトアミド2 ml を加え、反
- 5 応液を氷冷下で1時間攪拌する。反応混合液を10%クエン酸水溶液で酸性とし、水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出する。抽出液を集め、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル20 g、溶媒；クロロホルム：酢酸エチル=5：1→クロロホルム：イソプロパノール=30：1)で分離してわずかに黄色の結
- 10 晶粉末状の2-ヒドロキシ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン618 mgを得る。融点：195~197℃

実施例93

- 2-メチルスルフィニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン(実施例68-(1)で得た化合物)200 mg
- 15 のテトラヒドロフラン4 ml 溶液にカリウムt-ブトキシド58 mg を氷冷下で加え、反応混合物を氷冷下1時間攪拌する。反応混合物をクエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで2回抽出する。抽出液を集め、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマト
- 20 グラフィー(シリカゲル10 g、溶媒；クロロホルム単独→クロロホルム：メタノール=20：1)で精製して下記2画分を得る。

第1画分を減圧下濃縮し、わずかに褐色の油状物の2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン33 mgを得る。

- 25 第2画分を減圧下濃縮し、わずかに褐色の結晶粉末の2-ヒドロキシ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン132 mgを得る。融点：195~197℃

実施例94

2-ヒドロキシメチルピリジンの1Mテトラヒドロフラン溶液0.29mlと水素化ナトリウム(60%)11mgのテトラヒドロフラン溶液1.5mlの混合液を室温で10分間攪拌し、その混合液に2-メチルスルフィニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン(実施例68-(1)で得た化合物)100mgのテトラヒドロフラン2ml溶液を加え、室温で30分間攪拌する。その反応混合液に水2ml、エタノール2ml、2N水酸化ナトリウム水溶液3mlを加え、室温で1晩攪拌する。

反応混合物を10%クエン酸水溶液で中和し、テトラヒドロフランおよびエタノールを減圧留去する。得られた沈澱物を集め、水洗して無色粉末を得る。該粉末を10%水酸化ナトリウム-酢酸エチル混合液に溶解し、水層を分離し、酢酸エチルで洗浄する。水層を10%塩酸と10%クエン酸水溶液で中和し、得られた沈澱物を集め、水洗して無色粉末状の2-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシピリミジン28mgを得る。融点：204~206℃(分解)

一方、上記反応混合液から水層を分離した後の集めた有機層を10%水酸化ナトリウム、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下濃縮して無色結晶粉末状の2-ヒドロキシ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン17mgを得る。融点：195~197℃、MS(m/z)：338(M+H)⁺

実施例95

上記実施例92で得られた2-ヒドロキシ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン500mg、ジエチルアニリン2mlおよびホスホリルクロリド4mlの混合液を80℃で30分間、ついで100℃で5時間攪拌する。冷却後、反応液を氷-水に注ぎ、混合物を室温で30分間攪拌する。得られた生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル7g、溶媒；クロロホルム)で精製し、わずかに黄色の結晶粉末の2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル

アミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン 375 mg を得る。融点：114
～115℃、MS (m/z) : 356 (M+H)⁺

実施例 96

5 2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシ
カルボニルピリミジン(実施例 95 で得た化合物) 356 mg と 2-ヒドロキシメ
チルピリジン 109 mg の無水テトラヒドロフラン 4.5 ml 溶液にカリウム t
-ブトキシド 112 mg を氷冷下に加え、30 分間攪拌する。

10 反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出する。抽出液を集め、水と飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 10 g、溶媒；クロロホルム：
酢酸エチル=5：1→2：1)で精製し、減圧濃縮して無色カaramel 状物の 2-
(2-ピリジルメトキシ)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-
エトキシカルボニルピリミジン(実施例 67-(3)で得た化合物) 338 mg を
15 得る。これは室温で 1 晩静置することにより結晶化する。融点：90～92℃

実施例 97

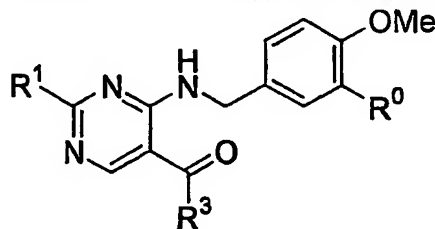
2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシ
カルボニルピリミジン(実施例 95 で得た化合物) 285 mg、5, 6, 7, 8-テ
20 トラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン 197 mg、トリエチルアミン 0.22
ml およびクロロホルム 3 ml の混合物を室温で 2.5 時間攪拌し、ついで 6
0℃で 2.5 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水洗する。水層
を酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム
で乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリ
25 カゲル 10 g、クロロホルム：メタノール=50：1)で精製し、減圧下濃縮す
る。イソプロピルエーテルでトリチュレーションして無色結晶粉末状の 2-(5,
6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)-4-(3-クロ
ロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン 29
0 mg を得る。融点：179～182℃、MS (m/z) : 443 (M+H)⁺

実施例 98

実施例 97 で得た 2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジ
ン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシ
5 シカルボニルピリミジン 290mg と 2N 水酸化ナトリウム 1.64ml のジメ
チルスルホキシド-水 (5ml-1ml) 中懸濁液を室温で 1 時間攪拌する。テト
ラヒドロフラン 5ml を添加し、混合物を室温で 13 時間で攪拌する。テトラヒ
ドロフランを減圧下留去し、得られた溶液を水で希釈し、10%クエン酸水溶液
10 で中和する。生じた沈殿物を分取し、水、メタノール、およびイソプロピルエー
テルで洗浄して無色結晶粉末の 2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2
-a]ピラジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-
5-カルボキシピリミジン 187mg を得る。融点：223~226℃(分解)、
MS (m/z) : 413 (M-H)⁻

15 実施例 99~273

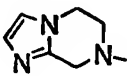
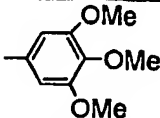

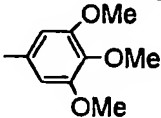
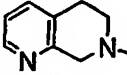
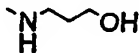
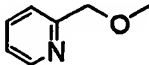
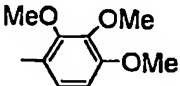
対応する出発物質より同様にして、下記第 5 表記載の化合物を得る。



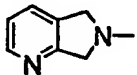

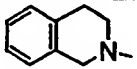
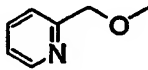
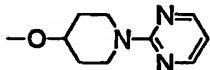
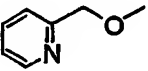
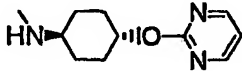
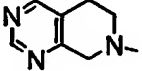
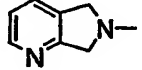
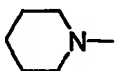
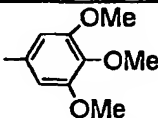
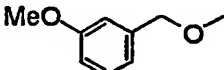
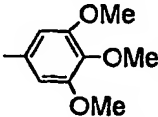
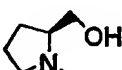
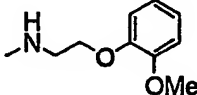
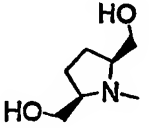
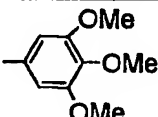
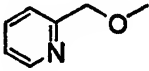

第 5 表(その 1)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
99		Cl		M. p. 123-124°C
100		Cl		M. p. 159-162°C
101		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 181.5-183°C

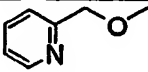
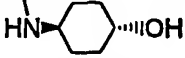
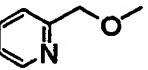
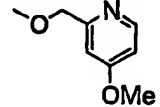
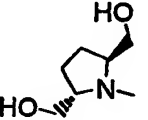
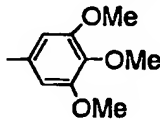
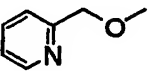
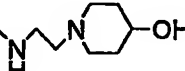
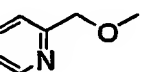
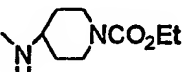
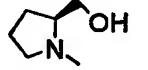
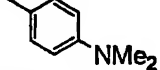
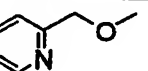
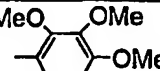
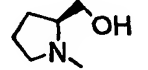
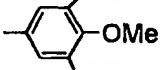
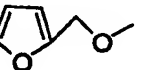
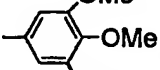
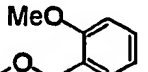
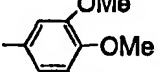
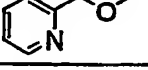

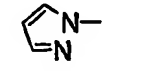
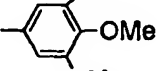
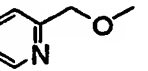
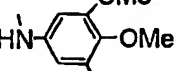
86

102		CN		M. p. 226-228°C
103		Cl		M. p. 158-160°C
104		Cl		M. p. 158-160°C
105		Cl		泡状物 MS (m/z) : 511 (M+H) ⁺

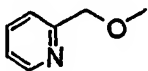
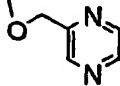
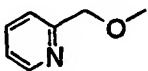
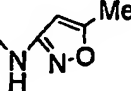
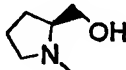
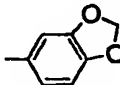
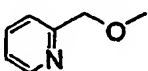
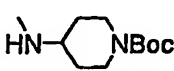
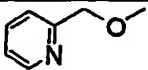

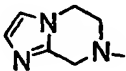
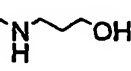
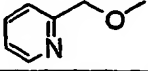
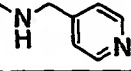
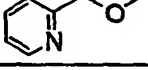
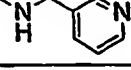
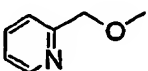
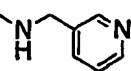
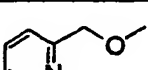
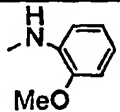
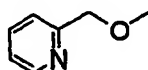
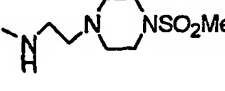
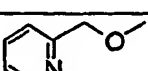
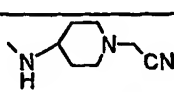
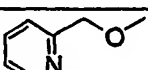
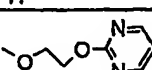
第5表(その2)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ²	物理恒数等
106		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 469 (M+H) ⁺
107		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 122-125°C
108		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 562 (M+H) ⁺
109		Cl		M. p. 174-175°C
110		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 129-133°C
111		CN	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 200-203°C
112		Cl		M. p. 142-143°C
113		Cl		M. p. 122-124°C
114		Cl		カラメル状物 MS (m/z) : 542 (M+H) ⁺
115		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 573 (M+H) ⁺
116		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 499 (M+H) ⁺

第5表(その3)

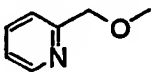
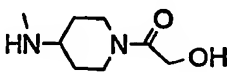
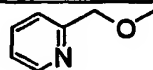
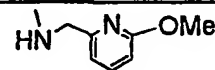
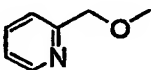
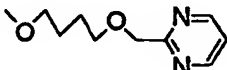
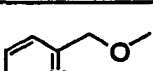
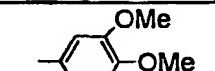
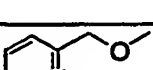
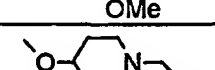
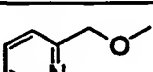
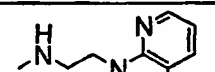
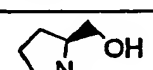
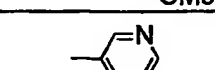
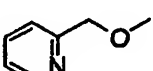
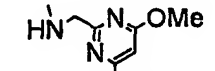
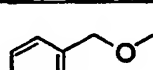
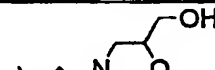
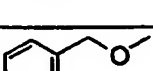
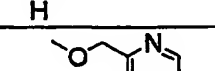
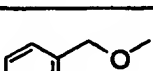

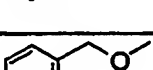
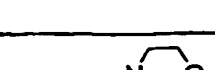
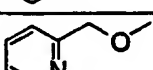
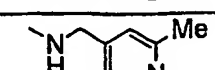
実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ²	物理恒数等
117		Cl		M. p. 139-140°C
118		Cl		M. p. 99-102°C
119		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 573 (M+H) ⁺
120		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 527 (M+H) ⁺
121		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 555 (M+H) ⁺
122		Cl		M. p. 92-94°C
123		CN		M. p. 107-108°C
124		CN		M. p. 171°C
125		Cl		M. p. 130-132°C
126		Cl		M. p. 122-125°C
127		Cl		M. p. 202-203°C
128		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 510 (M+H) ⁺
129		Cl		M. p. 140-141°C

第5表(その4)

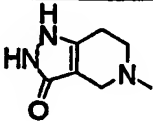
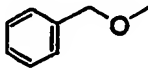
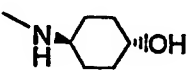
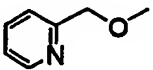
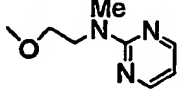
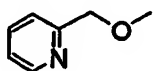
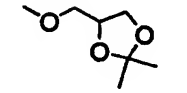
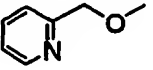
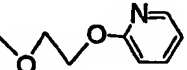
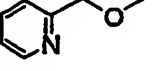
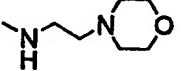
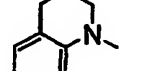
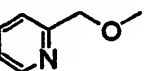
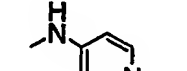
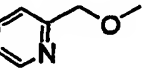
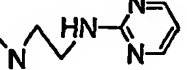
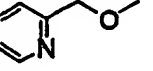
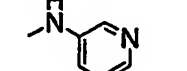

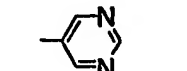
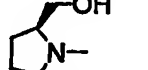
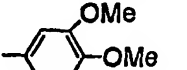
実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
130		Cl		M. p. 118-119°C
131		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 481 (M+H) ⁺
132		Cl		M. p. 150-152°C
133*		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 583 (M+H) ⁺
134		Cl		M. p. 74-75°C
135		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 472 (M+H) ⁺
136		Cl		M. p. 160-161°C
137		Cl		M. p. 133-135°C
138		Cl		MsOH塩 M. p. 98-103°C (分解)
139		Cl		M. p. 123-124°C
140		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 590 (M+H) ⁺
141		Cl		M. p. 173°C
142		Cl		M. p. 104-109°C

* : Boc = t-ブトキシカルボニル基

第5表(その5)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
143		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 541 (M+H) ⁺
144		Cl		M. p. 131-134°C
145		Cl		カラメル状物 MS (m/z) : 565 (M+H) ⁺
146		CN		M. p. 158-161°C
147		Cl		M. p. 109-111°C
148		Cl		M. p. 150-151°C
149		Cl		M. p. 164-165°C
150		Cl		M. p. 129-130°C
151		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 543 (M+H) ⁺
152		Cl		M. p. 137-139°C
153		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 527 (M+H) ⁺
154		Cl		M. p. 77-79°C
155		Cl		M. p. 166-167°C

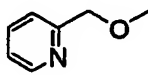
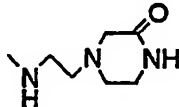
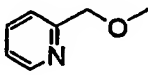
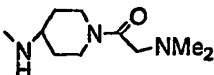
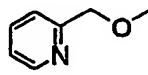
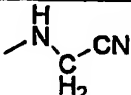
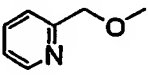
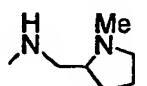
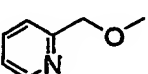
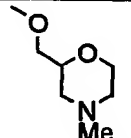
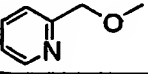
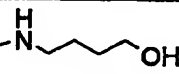
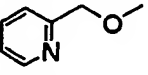
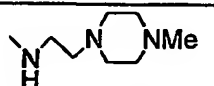
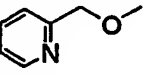
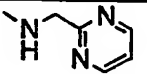
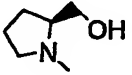
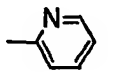
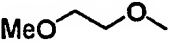
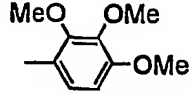
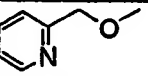
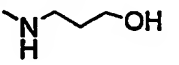
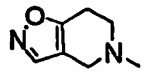
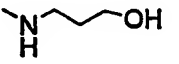
第5表(その6)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
156		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 129-132°C
157		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 497 (M+H) ⁺
158		Cl		M. p. 81-84°C
159		Cl		油状物 MS (m/z) : 515 (M+H) ⁺
160		Cl		M. p. 102-103°C
161		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 513 (M+H) ⁺
162		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	アモルファス状物 MS (m/z) : 453 (M+H) ⁺
163		Cl		M. p. 219-221°C
164		Cl		M. p. 166-167°C
165		Cl		M. p. 192-194°C
166		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 455 (M+H) ⁺
167		CN		M. p. 163-164°C

第5表(その7)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
168		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 450 (M+H) ⁺
169		Cl		M. p. 60-65°C
170		Cl		M. p. 103.5-104°C
171		Cl		M. p. 166-169.5°C
172		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 549 (M+H) ⁺
173		F		M. p. 118-121°C
174		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 494 (M+H) ⁺
175		Cl		M. p. 116-117°C
176		Cl		M. p. 210-212°C
177		Cl		M. p. 184-184.5°C
178		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 513 (M+H) ⁺
179		Cl		M. p. 132-134°C

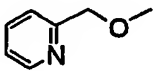
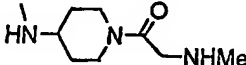
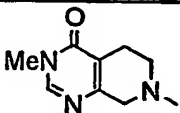
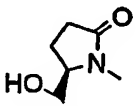
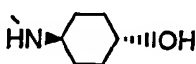
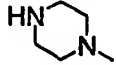
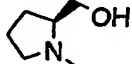
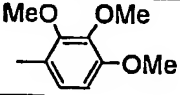
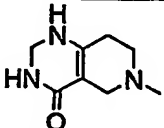
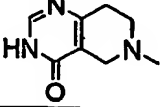
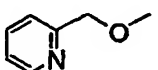
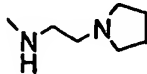
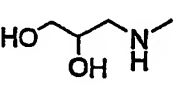
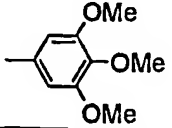
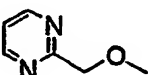
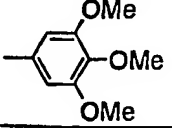
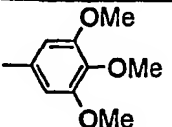
第5表(その8)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
180		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 526 (M+H) ⁺
181		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 568 (M+H) ⁺
182		Cl		M. p. 166-168°C
183		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 497 (M+H) ⁺
184		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 514 (M+H) ⁺
185		Cl		M. p. 124-125°C
186		Cl		M. p. 96 - 98°C
187		Cl		M. p. 133-136°C
188		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 454 (M+H) ⁺
189		CN		M. p. 82-85°C
190		Cl		M. p. 155-156°C
191		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 473 (M+H) ⁺

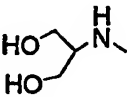
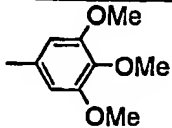
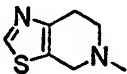
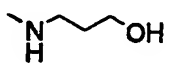
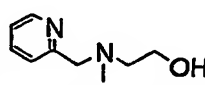
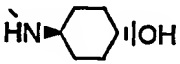
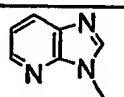
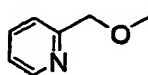
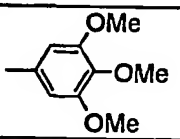
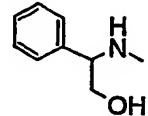
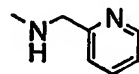
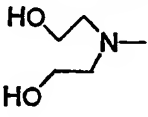
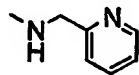
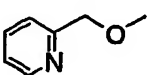
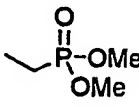
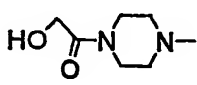

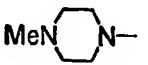
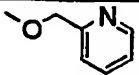
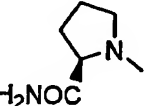
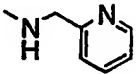
第5表(その9)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
192		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 220-223°C
193		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 538 (M+H) ⁺
194		Cl		M. p. 146-147°C
195		NO ₂		アモルファス状物 MS (m/z) : 509 (M+H) ⁺
196		Cl		M. p. 124-126°C
197		Cl		M. p. 158-159°C
198		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 280-282°C
199		CN		M. p. 176-177°C
200		Cl		M. p. 174-175°C
201		Cl		M. p. 144-147°C
202		Cl		M. p. 110-112°C

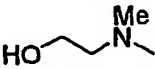
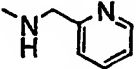
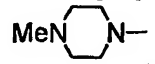
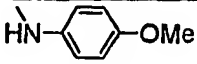
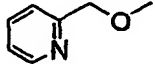
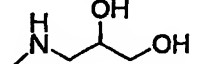
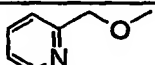
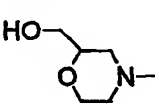
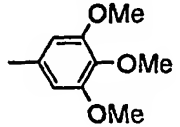
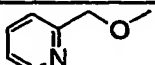

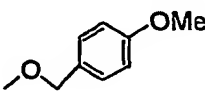
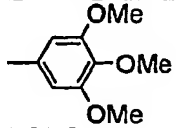
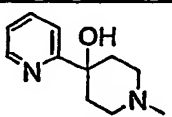
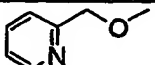
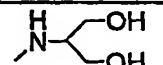
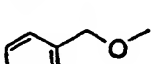
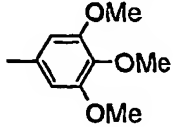
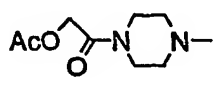
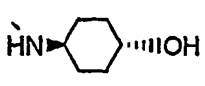
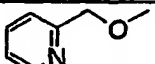

第5表(その10)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
203		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 554 (M+H) ⁺
204		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 217-220°C
205		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 504 (M+H) ⁺
206		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 123-124. 5°C
207		CN		M. p. 130-132°C
208		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 139-142°C
209		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 236-239°C
210		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 497 (M+H) ⁺
211		Cl		粉末 (HCl) MS (m/z) : 533 (M+H) ⁺
212		CN		M. p. 175-176°C
213	MeO-	CH ₂ OH		M. p. 158-161°C

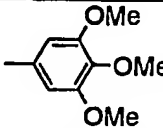
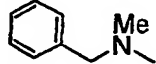
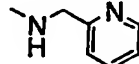
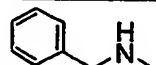
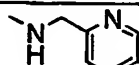
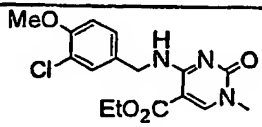
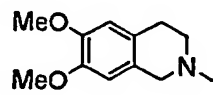
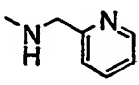
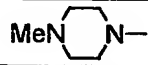
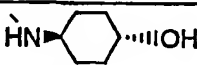
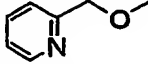
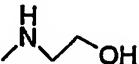
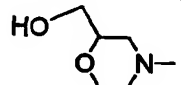
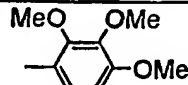
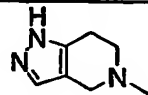

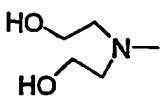
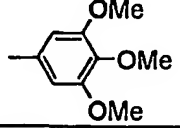
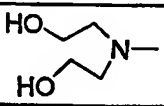
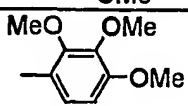
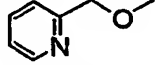
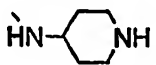
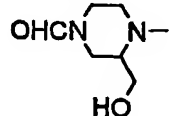
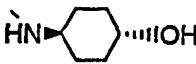
第5表(その11)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
214		Cl		粉末(HCl) MS (m/z) : 533 (M+H) ⁺
215		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 489 (M+H) ⁺
216		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 541 (M+H) ⁺
217		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 118-220°C
218		NHCHO		M. p. 171-173°C
219		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 519 (M+H) ⁺
220		Cl		粉末(HCl) MS (m/z) : 487 (M+H) ⁺
221		Cl		油状物 MS (m/z) : 507 (M+H) ⁺
222		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 535 (M+H) ⁺
223		Cl		M. p. 146-147°C
224		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 496 (M+H) ⁺

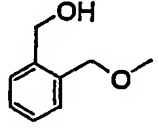
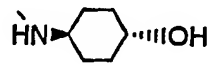
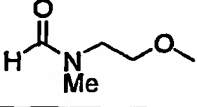
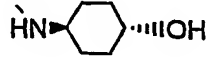
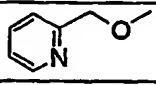
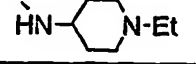
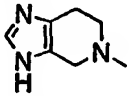

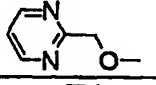
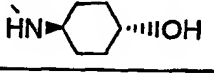
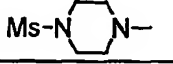
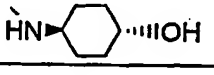
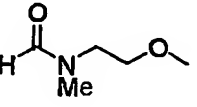
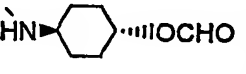
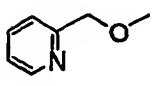
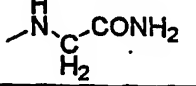
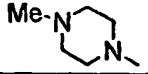
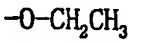
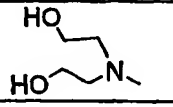
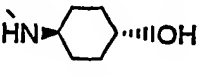
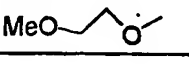
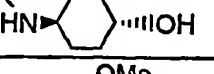
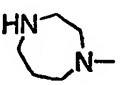
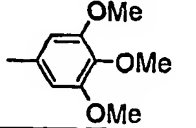
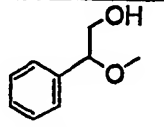
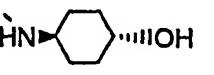
第5表(その12)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
225		Cl		M. p. 217-219°C
226		Cl		M. p. 162-163°C
227		Cl		M. p. 153-155°C
228		Cl	-NMe ₂	M. p. 129-130°C
229		CN		M. p. 186-188°C
230		Cl		M. p. 164-165°C
231		Cl		M. p. 114-119°C
232		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	アモルファス状物 MS (m/z): 498 (M+H) ⁺
233		Cl		M. p. 175-176°C
234		CH ₂ O-Ac		アモルファス状物 MS (m/z): 589 (M+H) ⁺
235		Cl		アモルファス状物 MS (m/z): 575 (M+H) ⁺
236		Cl		M. p. 84-86°C

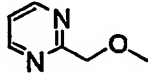
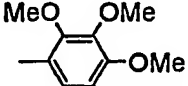
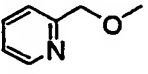
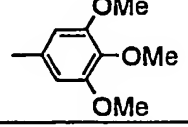
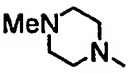
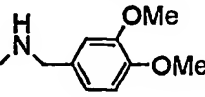
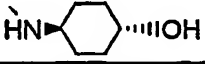
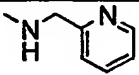
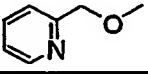
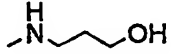
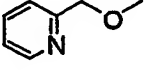
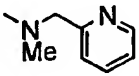
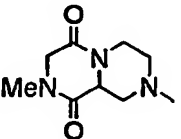
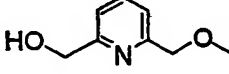
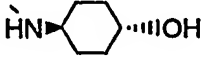
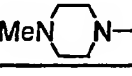

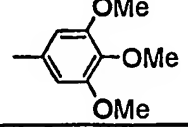
第5表(その13)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
237	EtO-	CN		M. p. 165°C
238		Cl		M. p. 132-134°C
239		Cl		M. p. 195-197°C
240		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 105-108°C
241		Cl		粉末(HCl) MS (m/z) : 575 (M+H) ⁺
242		Cl		M. p. 158-159°C
243		Cl		M. p. 162-163°C
244		CN		M. p. 104-108°C
245		Cl		M. p. 113-117°C
246		CN		M. p. 165-167°C
247		CN		M. p. 108-110°C
248		Cl		M. p. 119-121°C
249		Cl		アモルファス状物

第5表(その14)

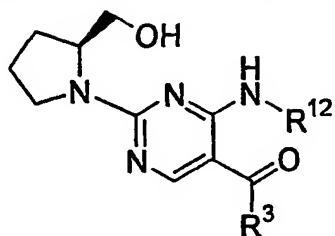
実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
250		Cl		M. p. 115-120°C
251		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 492 (M+H) ⁺
252		Cl		M. p. 124-126°C
253		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 472 (M+H) ⁺
254		Cl		M. p. 135-137°C
255		Cl		M. p. 158-161°C
256		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 520 (M+H) ⁺
257		Cl		M. p. 187-188°C
258		Cl		M. p. 136.5-137°C
259		Cl		M. p. 149-151°C
260		Cl		M. p. 170-172°C
261		Cl		粉末(HCl) MS (m/z) : 542 (M+H) ⁺
262		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 527 (M+H) ⁺

第5表(その15)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
263		CN		M. p. 164-166°C
264		SOMe		アモルファス状物 MS (m/z) : 579 (M+H) ⁺
265		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 541 (M+H) ⁺
266	Me ₂ N-	Cl		M. p. 87-89°C
267	Me ₂ N-	Cl		M. p. 162-163°C
268		NO ₂		M. p. 173-176°C
269		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 505 (M+H) ⁺
270		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 165-167°C
271		Cl		油状物 MS (m/z) : 528 (M+H) ⁺
272		Cl		M. p. 112.5-113°C
273	MeO-	CN		M. p. 174-175°C

実施例 274～286

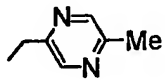
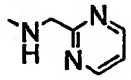
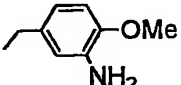
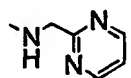
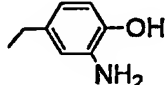
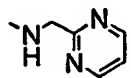
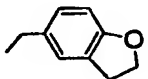
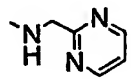
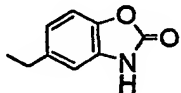
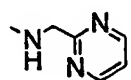
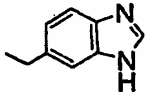
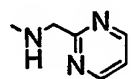
対応する出発物質より同様にして、下記第6表記載の化合物を得る。



第6表(その1)

実施例 番号	R ¹²	R ³	物理恒数等
274		-OEt	M. p. 92.5-93.5°C
275			粉末状 MS (m/z) : 480 (M+H) ⁺
276			粉末状 MS (m/z) : 470 (M+H) ⁺
277			粉末状 MS (m/z) : 484 (M+H) ⁺
278			粉末状 MS (m/z) : 460 (M+H) ⁺
279			粉末状 MS (m/z) : 454 (M+H) ⁺
280			アモルファス状物 MS (m/z) : 512 (M+H) ⁺

第6表(その2)

実施例 番号	R ¹²	R ³	物理恒数等
281			粉末状 MS (m/z) : 436 (M+H) ⁺
282			粉末状 MS (m/z) : 465 (M+H) ⁺
283			粉末状 MS (m/z) : 451 (M+H) ⁺
284			粉末状 MS (m/z) : 462 (M+H) ⁺
285			粉末状 MS (m/z) : 475 (M+H) ⁺
286			粉末状 MS (m/z) : 460 (M+H) ⁺

実施例287

(1) 98%ギ酸1.44mlを無水酢酸2.86mlに氷冷下滴下し、反応混合物を60℃で1時間攪拌する。氷冷後、反応液をテトラヒドロフラン15mlで希釈し、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン2.00gのテトラヒドロフラン16ml溶液を氷冷下加える。反応混合物を室温で1時間攪拌する。

テトラヒドロフランを35℃で減圧留去し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出する。集めた有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30g、溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル=1:1)で分離し、減圧濃縮して無色の結晶性粉末2.05gを得る。融点: 82~85℃、MS (m/z) : 200 (M+H)⁺

(2) 上記(1)で得られた化合物 2.02 g のテトラヒドロフラン 38 ml 溶液に、5 分間かけて水素化ホウ素ジメチルスルフィド ($\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$) の 1.0 M 溶液 4.55 ml を氷冷下滴下する。氷浴上で 30 分間攪拌後、反応混合物を 2 時間還流する。氷冷後、メタノール 10 ml を反応液に滴下し、反応液を室温下 30 分間攪拌する。4.9 N 塩酸-メタノール溶液 20 ml を加え、30 分間還流する。溶媒を減圧留去し、残渣を水で希釈する。混合物をイソプロピルエーテル-酢酸エチル (1 : 1) 混合溶媒で洗浄し、有機層を 10 % 塩酸で抽出する。集めた水層を、イソプロピルエーテル-酢酸エチル (2 : 1) 混合溶媒で洗浄し、10 % 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出する。集めた有機層を 10 % 水酸化ナトリウム水溶液、水、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して淡褐色油状物の N-メチル- (3-クロロ-4-メトキシ) ベンジルアミン 1.62 g を得る。MS (m/z) : 186 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

(3) 2, 4-ジクロロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)ピリミジン 120 mg、上記(2)で得た化合物 68 mg、トリエチルアミン 37 mg および無水ジメチルホルムアミド 3 ml の混合物を氷冷下 1 時間攪拌後、10 % クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出する。集めた有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ついで減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 10 g、溶媒 ; クロロホルム : 酢酸エチル = 100 : 1 → 50 : 1) で分離する。

第 1 分画を減圧濃縮後ジイソプロピルエーテルとヘキサンの混合溶媒で結晶化して無色結晶性粉末の 4-クロロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-2-[N-メチル-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ]ピリミジン 30 mg を得る。融点 : 103 ~ 104 °C、MS (m/z) : 492 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

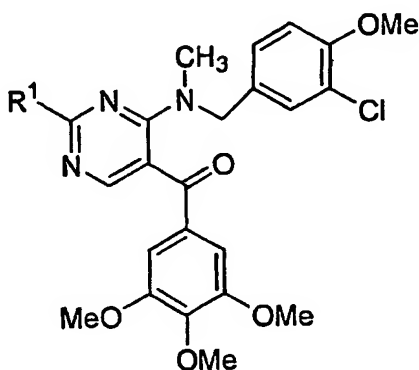
第 2 分画を減圧濃縮して無色泡状の 2-クロロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-[N-メチル-N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ]ピリミジン 109 mg を得る。MS (m/z) : 492 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

(4) 上記(3)で得た 2-クロロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカル

5 ポニル)－4－[N－メチル－N－(3－クロロ－4－メトキシベンジル)アミノ]ピリミジンを実施例1－(4)と同様に処理して、無色結晶性粉末の2－(2－ピリジルメトキシ)－5－(3,4,5－トリメトキシフェニルカルボニル)－4－[N－メチル－N－(3－クロロ－4－メトキシベンジル)アミノ]ピリミジン74mgを得る。融点：154～157℃、MS (m/z)：565 (M+H)⁺

実施例288～290

対応する出発物質を実施例287と同様に処理して、下記第7表記載の化合物を得る。

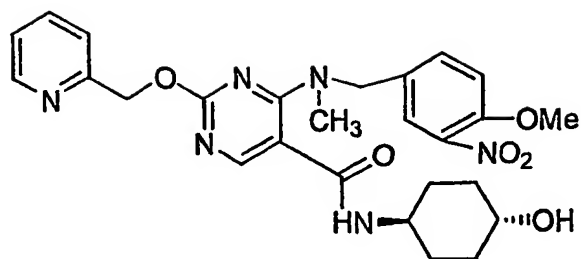


第7表

実施例 番号	R ¹	物理恒数等
288		粉末(HCl) MS (m/z) : 557 (M+H) ⁺
289		粉末(HCl) MS (m/z) : 556 (M+H) ⁺
290		粉末(HCl) MS (m/z) : 561 (M+H) ⁺

10 実施例291

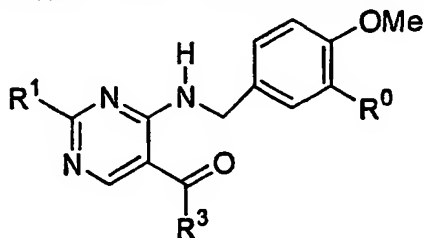
対応する出発物質より同様にして、次の化合物を得る。



融点：169-171℃

実施例 292～296

対応する出発物質より同様にして、下記第 8 表記載の化合物を得る。



第 8 表

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
292		Cl		M. p. 181-183°C
293		Cl		油状物 MS (m/z) : 503 (M+H) ⁺
294		Cl		M. p. 143-145°C
295		Cl		M. p. 111-113°C
296		CN	-OEt	アモルファス状物 MS (m/z) : 412 (M+H) ⁺

実施例 297

- 5 (1) ジイソプロピルアミン 0.78 g のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液に 1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 4.82 ml をドライアイス-アセトン浴で冷却しながら 3 分間で滴下する。混合物を同浴上で 30 分間攪拌する。2,6-ジクロロピラジン 0.50 g のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液を同温度で 15 分間で滴下し、混合物を 1 時間攪拌する。反応混合物をドライアイス中に注ぎ、
- 10 室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を 10% 塩酸水溶液で希釈して pH 値を約 2 とし、酢酸エチルで抽出する。集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、水抽出液を酢酸エチルで洗浄し、10% 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出する。集めた有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾

燥、減圧下濃縮する。残渣をクロロホルム-ヘキサン(1:1)でトリチュレーションして、わずかに褐色の結晶性粉末状の2-カルボキシ-3,5-ジクロロピラジン234mgを得る。融点:139~141℃、MS(m/z):191(M-H)⁻。

- 5 (2) 上記(1)で得た2-カルボキシ-3,5-ジクロロピラジン226mg、炭酸水素ナトリウム118mg、沃化メチル0.5mlおよびジメチルホルムアミド1.8mlの混合物を室温で14時間攪拌する。混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。集めた有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下濃縮して、淡褐色結晶性粉末状の2-メ
10 トキシカルボニル-3,5-ジクロロピラジン245mgを得る。融点:60~63℃、MS(m/z):206(M⁺)

- (3) 上記(2)で得た2-メトキシカルボニル-3,5-ジクロロピラジン234mg、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン204mg、トリエチルアミン0.17mlおよび無水トルエン3mlの混合物を室温で7時間攪拌する。反
15 応混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ついで減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル5g、溶媒;ヘキサン:クロロホルム=1:1)で精製・分離し、所望の分画を減圧下濃縮して淡黄色結晶粉末状の2-メトキシカルボニル-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミ
20 ノ)-5-クロロピラジン102mgを得る。融点:149~151℃、MS(m/z):342(M+H)⁺

実施例298

- 実施例297-(3)で得られた2-メトキシカルボニル-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-クロロピラジン71mgと2-ヒドロキシ
25 メチルピリジン25mgのテトラヒドロフラン3ml溶液に、カリウムt-ブトキシド26mgを氷冷下で加える。混合物を同温度で30分間攪拌する。反応混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥、ついで減圧下濃縮する。残渣

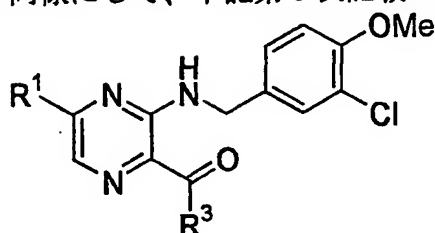
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル5 g、溶媒；クロロホルム：酢酸エチル＝3：1)で精製・分離し、イソプロピルエーテルで結晶化して、淡黄色結晶粉末状の2-メトキシカルボニル-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-ピリジルメトキシ)ピラジン25 mgを得る。融点：132～133℃、MS (m/z)：415 (M+H)⁺

実施例299

2-メトキシカルボニル-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-クロロピラジン(実施例297-(3)で得た化合物)150 mg、2-ヒドロキシメチルピロリジン88.6 mg、トリエチルアミン0.12 mlのテトラヒドロフラン5 ml混合物を室温で4時間攪拌し、ついで50℃で2時間加熱する。ついで2-ヒドロキシメチルピロリジン44.3 mgを加え、混合物を50℃で1時間攪拌する。冷却後、水を混合物に加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた黄色油状物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒；クロロホルム：ヘキサン＝1：1)で精製して、淡黄色粉末状の(S)-2-メトキシカルボニル-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)ピラジン123 mgを得る。MS (m/z)：407 (M+H)⁺

実施例 300

対応する出発物質より同様にして、下記第 9 表記載の化合物を得る。



第 9 表

実施例 番号	R ¹	R ³	物理恒数等
300		-OMe	アモルファス状物 MS (m/z) : 429 (M+H) ⁺

5 実施例 301

(1) 5-ベンジルオキシ-2-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)安息香酸 50 mg、14.8 M アンモニア水 50 μ l、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 68 mg および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 15.9 mg の混合物を、氷冷下、N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、室温下で終夜撹拌する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出層を水洗し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル = 1 : 1)により精製し、放置して結晶化した後、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチル混合溶液でトリチュレーションして、6-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン 46.7 mg を得る。融点: 187~189°C

(2) 上記(1)のようにして得られる化合物 1.065 g をジオキサン 20 ml に懸濁させ、室温で 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 10.11 ml を加える。これに、9% 次亜臭素酸ナトリウム (NaOBr) 水溶液 12.4 ml を、室温で加えて、終夜撹拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エ

チルで抽出し、抽出層を洗浄し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製後、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチル混合溶液で結晶化し、5-ベンジルオキシ-2-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)アニリン0.662 gを得る。融点:79
5 ~80°C

(3) 上記(2)のようにして得られる化合物1 gのメタノール30 ml溶液に、パラジウム炭素100 mgを加え、水素雰囲気下(1気圧)、室温で3時間攪拌する。触媒をろ去した後、ろ液を濃縮して、アモルファス状の5-ヒドロキシ-2-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)アニリン847 mgを得る。

10 (4) 上記(3)で得られた化合物300 mgおよび2-ピコリルクロライド・塩酸塩78 mgのN,N-ジメチルホルムアミド5 ml溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム103 mgを加えて、室温で1時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出層を水洗し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール=8
15 0:1)により精製し、アモルファス状の5-(2-ピリジルメトキシ)-2-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)アニリン238 mgを得る。

(5) 上記(4)で得られた化合物100 mg、3-クロロ-4-メトキシベンジルクロリド53 mg、60%水素化ナトリウム、およびテトラヒドロフラン4 mlの混合物を24時間加熱還流する。反応混合物を冷却し水に注いだ後、酢酸エチルにて抽出する。抽出層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
20 減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム:酢酸エチル=20:1)にて精製後、メタノールにてトリチュレーションし、黄色結晶の1-(2-ピリジルメトキシ)-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)ベンゼン21 mg
25 を得る。融点:142~144°C、MS (m/z): 549 (M+H)⁺

実施例302

(1) 4-クロロ-2-ニトロ安息香酸メチルエステル100 mg、プロリノール235 mgおよび1-メチル-2-ピロリジノン3 mlの混合物を100°C

で3時間攪拌する。室温まで冷却後、混合物に酢酸エチルと水を加え、有機層を水(2回)および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(2枚、溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=1：1)で精製して、黄色油状物の4-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-2-ニトロ安息香酸メチルエステル20mgを得る。MS (m/z)：281 (M+H)⁺

(2) 4-クロロ-2-ニトロ安息香酸メチルエステル100mg、プロリノール56mg、ジイソプロピルエチルアミン90mgおよび1-メチル-2-ピロリジノン3mlの混合物を100℃で13時間攪拌する。酢酸エチルと水を混合物に加え、有機層を水(2回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100g、溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=4：1→2：1→1：1→酢酸エチル100%)で精製して、淡黄色粘稠油状物の4-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-2-ニトロ安息香酸メチルエステル1.298gを得る。MS (m/z)：285 (M+H)⁺

(3) 上記(1)または(2)で得た化合物260mg、10%パラジウム-炭素25mgおよびエタノール10mlの混合物を水素常圧下室温で7時間水素添加する。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧濃縮する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(NH-シリカゲル25g、溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=1：1→酢酸エチル)で精製して、淡黄色結晶の4-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-2-アミノ安息香酸メチルエステル185mgを得る。融点：113~115℃、MS (m/z)：251 (M+H)⁺

(4) 上記(3)で得た化合物50mg、3-クロロ-4-メトキシベンズアルデヒド61mg、酢酸21mgおよび1,2-ジクロロエタン2mlの混合物に室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム113mgを加える。混合物を室温で1時間攪拌する。酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を混合物に加え、有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(2シート、溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=1：1)で精製して、赤色アモルファス状物

を得る。これをさらに分取薄層クロマトグラフィー(2シート、溶媒；クロロホルム：メタノール=20：1)で精製して赤色粉末の4-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)安息香酸メチルエステル75mgを得る。MS (m/z)：405 (M+H)⁺

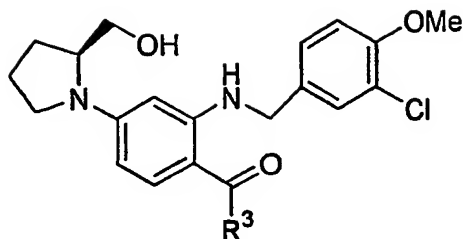
- 5 (5) 上記(4)の方法で得られた化合物459mg、10%水酸化ナトリウム水溶液2m1およびジメチルスルホキシド4m1を室温下4日間攪拌する。酢酸エチルと水を加え、10%塩酸を加えて中和する。有機層を水(3回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル40g、溶媒；クロロホルム：メタノール=100：3、ついでシリカゲル40g、溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=1：1)で精製し、所望の分画をジエチルエーテルでトリチュレーションして、4-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)安息香酸255mgを得る。融点：132～134℃(分解)、MS (m/z)：391 (M+H)⁺
- 10

- 15 (6) 上記(5)で得た化合物80mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩59mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール42mg、2-アミノメチルピリミジン34mgおよびジメチルホルムアミド3m1を室温で1日間攪拌する。2-アミノメチルピリミジン68mgをさらに加え、混合物を室温で3日間攪拌する。酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を水(5回)および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。ろ過して硫酸ナトリウムを除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(2シート、溶媒；酢酸エチル)で精製して、淡黄色結晶を得、これを酢酸エチルとジエチルエーテルの混合溶媒でトリチュレーションして4-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-N-(2-ピリミジニルメチル)ベンズアミド37mgを得る。
- 20
- 25 融点：102～107℃、MS (m/z)：482 (M+H)⁺

実施例303

対応する出発物質を実施例302と同様に処理して、下記第10表記載の化合

物を得る。



第10表

実施例番号	R ³	物理恒数等
303		アモルファス状物 MS (m/z) : 503 (M+H) ⁺

実施例304

(1) 4, 6-ジヒドロキシニコチン酸エチルエステル7.80 gおよびホスホ
 リルクロリド48 mlの混合物を100℃で8時間攪拌する。過剰のホスホ
 リルクロリドを減圧除去し、残渣を氷水に注ぐ。混合物を炭酸ナトリウムで塩基性
 とし、酢酸エチルで抽出し、水と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。ろ
 過して硫酸ナトリウムを除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラ
 フィー(シリカゲル100 g、溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=10：1)で精製して、
 無色結晶の4, 6-ジクロロニコチン酸エチルエステル8.50 gを得る。融
 点：32～32.5℃、MS (m/z) : 220 (M+H)⁺

(2) 上記(1)で得られた化合物1.02 g、3-クロロ-4-メトキシベンジ
 ルアミン1.02 g、トリエチルアミン823 mgおよびアセトニトリル20 ml
 の混合物を室温で1.5日間攪拌し、3時間還流する。溶媒を留去後、残渣を
 酢酸エチル-炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶媒で希釈し、有機層を飽和炭酸
 水素ナトリウム水溶液、水、および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。
 硫酸ナトリウムをろ過して除去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグ
 ラフィー(シリカゲル25 g、溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製し、
 冷ジエチルエーテルでトリチュレーションして、無色結晶の2-クロロ-4-
 (3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ニコチン酸エチルエステル1.17
 gを得る。融点：115.5～117.5℃、MS (m/z) : 355 (M+H)⁺

(3) 上記(2)で得られた化合物500mg、10%水酸化ナトリウム水溶液5mlおよびジメチルスルホキシド20mlの混合物を室温で15時間攪拌する。混合物を0℃下10%塩酸水溶液で酸性(pH~5)とし、水を滴下する。混合物を室温で1時間攪拌後、沈殿物をろ取し、水洗し、減圧濃縮して、2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ニコチン酸441mgを得る。
5 融点: 228~230℃、MS (m/z): 325 (M-H)⁻

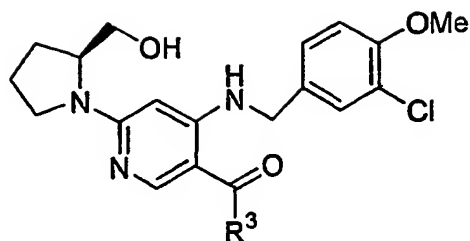
(4) 上記(3)で得た化合物100mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩88mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール62mg、2-アミノメチルピリミジン50mgおよびジメチルホルムアミド3mlの混合物を室温下1日間攪拌する。酢酸エチルおよび炭酸水素ナトリウム水溶液を混合物に加え、有機層を水(4回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションして、無色結晶の3-(2-ピリミジニルメチルアミノカルボニル)-6-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリジン76mgを得る。融点: 133.5~136.5℃、MS (m/z): 418 (M+H)⁺
10
15

(5) 上記(4)で得た化合物66mg、プロリノール80mgおよび1-メチル-2-ピロリジノン3mlの混合物を200℃で4.5時間攪拌する。室温まで冷却後、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を水(5回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(3シート、クロロホルム:メタノール=10:1)で精製して、淡褐色粉末の3-(2-ピリミジニルメチルアミノカルボニル)-6-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリジン43mgを得る。MS
20
25 (m/z): 483 (M+H)⁺

実施例305~306

対応する出発物質を実施例304と同様に処理して、下記第11表記載の化合物を得る。

115



第 1 1 表

実施例番号	R ³	物理恒数等
305		アモルファス状物 MS (m/z) : 504 (M+H) ⁺
306		M. p. : 179.5–182.5°C

実施例 307

(1) n-ブチルリチウム 23.2 ml を、ジイソプロピルアミン 3.76 g のテトラヒドロフラン 25 ml 混合物に −78°C で滴下する。混合物を 0°C で 10 分間攪拌する。ついで、2,6-ジクロロピリジン 5.0 g のテトラヒドロフラン 25 ml 溶液を −78°C で 20 分間かけて滴下する。混合物を −78°C で 3 時間攪拌し、粉末ドライアイス内に注ぎ、得られた混合物を 1 晩室温で静置する。

溶媒を留去後、残渣を酢酸エチル−10%水酸化ナトリウム水溶液の混合溶媒に溶解し、水層を分離し、濃塩酸で酸性とし、無色沈殿物をろ取り、冷水で洗浄して、2,6-ジクロロニコチン酸 4.50 g を得る。融点：148~150°C、MS (ESI) : 190 (M-H)⁻

(2) 上記(1)で得た化合物 500 mg、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 638 mg、炭酸カリウム 817 mg、臭化銅 313 mg および 1-メチル-2-ピロリジノン 10 ml の混合物を 120°C で 2.5 時間攪拌する。室温まで冷却後、酢酸エチルと 1 N 塩酸水溶液を混合物に加える。有機層を分離し、水(2回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 30 g、溶媒；クロロホルム→クロロホルム：メタノール=70：1)で精製して、無色結晶の 2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-クロロニコチン酸を得る。

ン酸 471 mg を得る。融点：184～185.5℃、MS (m/z)：325 (M-H)⁻

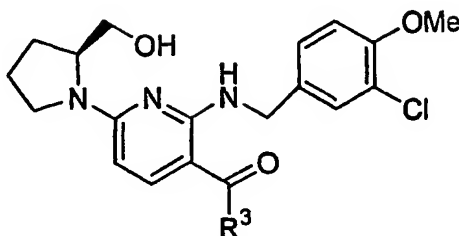
(3) 上記(2)で得られた化合物 200 mg のエタノール 10 ml 混合物を 0℃下塩化水素ガスで飽和し、14時間還流する。混合物を塩化水素で再び飽和し、4時間還流する。溶媒を留去後、残渣を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶媒で希釈し、有機層をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 25 g、溶媒；ヘキサン→ヘキサン：酢酸エチル=20：1、ついでシリカゲル 25 g、溶媒；クロロホルム：ヘキサン=1：1)で精製して、無色結晶の 2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-クロロニコチン酸エチルエステル 84 mg を得る。融点：108～112.5℃、MS (m/z)：355 (M+H)⁺

(4) 上記(2)で得られた化合物 150 mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 132 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 93 mg、2-アミノメチルピリミジン 75 mg およびジメチルホルムアミド 3 ml の混合物を室温で16時間攪拌する。酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を水(3回)および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 25 g、溶媒；クロロホルム：メタノール=50：1)で精製して淡黄色アモルファス状物の 2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-クロロ-3-(2-ピリミジニルメチルアミノカルボニル)ピリジン 179 mg を得る。MS (m/z)：418 (M+H)⁺

(5) 上記(4)で得た化合物 159 mg、プロリノール 192 mg および 1-メチル-2-ピロリジノン 3 ml の混合物を 200℃で2時間攪拌する。室温まで冷却後、酢酸エチルと水を混合物に加え、有機層を分離し、水(5回)および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(2シート、溶媒；クロロホルム：メタノール=10：1、ついで2シート、溶媒；酢酸エチル)で精製し、無色アモルファス状物の 2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-3-(2-ピリミジニルメチルアミノカルボニル)ピリジン 119 mg を得る。MS (m/z)：483 (M+H)⁺

実施例 308～309

対応する出発物質を実施例 307 と同様に処理して、下記第 12 表記載の化合物を得る。



第 12 表

実施例番号	R ³	物理恒数等
308		アモルファス状物 MS (m/z) : 504 (M+H) ⁺
309		アモルファス状物 MS (m/z) : 489 (M+H) ⁺

5

実施例 310

(1) 3-ケトグルタル酸ジメチルエステル 15.0 g とトリエチルアミン 9.6 g のアセトニトリル 300 ml 溶液に、4-アセチルアミノベンゼンスルホン酸 20.7 g を 0℃ で少量ずつ加える。反応混合液を室温で 30 分間攪拌する。沈殿物をろ過して除き、ろ液を減圧濃縮する。残渣をヘキサノージエチルエーテル (1 : 1) 混合溶媒で希釈し、不溶物をろ過して除く。ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 225 g、溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 → 3 : 1) で精製して淡黄色油状物の 2-ジアゾ-3-ケトグルタル酸ジメチルエステル 16.03 g を得る。

15 (2) 上記 (1) で得られた化合物 17.08 g、トリフェニルホスフィン 22.4 g およびジエチルエーテル 170 ml の混合物を室温で 15 時間攪拌する。溶媒を減圧留去し、淡黄色固体状の残渣を酢酸 170 ml と水 17 ml の混合溶媒で希釈し、混合物を 9.5 時間還流する。溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムとメタノール (1 : 1) の混合溶媒を用いてシリカゲル 50 g と混合し、カラム

クロマトグラフィー(シリカゲル400 g、溶媒；クロロホルム：メタノール＝50：1→5：1)で精製し、ジエチルエーテルでトリチュレーションして、淡黄色結晶の4, 6-ジヒドロキシピリダジンカルボン酸メチルエステル8.065 gを得る。融点：216～218℃(分解)

- 5 (3) 上記(2)で得られた化合物8.06 gおよびホスホリルクロリド80 mlの混合物を100℃で4時間攪拌する。過剰のホスホリルクロリドを留去し、残渣を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水(2回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル200 g、溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝4：1)で精製して、無色結晶の3-メトキシカルボニル-4, 6-ジクロロピリダジン7.44 gを得る。融点：57～59.5℃
- 10

- (4) 上記(3)で得た化合物150 g、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン1.37 g、トリエチルアミン1.1 g、およびトルエン30 mlの混合物を室温で6時間攪拌する。さらに3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン250 mgを追加し、混合物を室温でさらに17時間攪拌する。酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ去し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションして、無色固体2.34 gを得る。融点：159～161℃。
- 15

- 該固体状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100 g、溶媒；クロロホルム)で精製して、3-メトキシカルボニル-6-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリダジン1.89 gを得る。融点：162～163℃、MS (m/z)：342 (M+H)⁺
- 20

- (5) 上記(4)で得られた化合物800 mg、プロリノール273 mg、トリエチルアミン496 mgおよび1-メチル-2-ピロリジノン10 mlの混合物を50℃で4時間、ついで80℃で8時間攪拌する。室温まで冷却後、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を混合物に加え、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ去し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50 g、溶媒；酢酸エチル→酢酸エチル：エタノール＝5：1)で精製して無色粉末状の3-メトキシカルボニル-6
- 25

—(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリダジンを得る。MS (m/z) : 407 (M+H)⁺

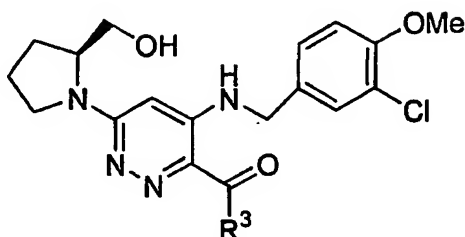
- (6) 上記(4)で得られた化合物500mgと10%水酸化ナトリウム水溶液5mlおよびジメチルスルホキシド10mlの混合物を室温で4時間攪拌する。
- 5 混合物を濃塩酸で0℃で酸性(pH~5)とする。水を加え、沈殿物をろ取し、水洗し、真空乾燥して、6-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリダジン-3-カルボン酸487mgを得る。融点: 155~157℃(分解)、MS (m/z) : 326 (M-H)⁻

- (7) 上記(6)で得た化合物100mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩88mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール62mg、2-アミノメチルピリミジン50mgおよびジメチルホルムアミド3mlの混合物を室温で4日間攪拌する。酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を水(4回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。
- 10 硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションして無色固体状物の3-(2-ピリミジニルメチルアミノカルボニル)-6-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリダジン105mgを得る。融点: 165~180℃(分解)、MS (m/z) : 418 (M+H)⁺
- 15

- (8) 上記(7)で得られた化合物94mg、プロリノール113mgおよび1-メチル-2-ピロリジノン3mlの混合物を120℃で6時間攪拌する。室温まで冷却後、酢酸エチルおよび水を加え、有機層を水(5回)および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(3シート、溶媒; クロロホルム: メタノール=10:1)で精製し、ジエチルエーテルでトリチュレーションして無色結晶
- 20 3-(2-ピリミジニルメチルアミノカルボニル)-6-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリダジン51mgを得る。融点: 168~170.5℃、MS (m/z) : 484 (M+H)⁺
- 25

実施例 311～312

対応する出発物質を実施例 310 と同様に処理して、下記第 13 表記載の化合物を得る。



第 13 表

実施例番号	R ³	物理恒数等
311		M. p. : 205-207°C MS (m/z) : 490 (M+H) ⁺
312		アモルファス状物 MS (m/z) : 505 (M+H) ⁺

5 実施例 313

- (1) 3-メチルチオ-5-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニル-1,2,4-トリアジン (Chem. Ber., 2179-2184, 97 (1964) を参照) 546 mg とチオニルクロリド 10 ml の混合物を 60～70℃ で 5 時間攪拌する。混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に 3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン塩酸塩 634 mg とジメチルホルムアミド 20 ml を加え、さらにトリエチルアミン 770 mg のジメチルホルムアミド 20 ml 溶液を加える。混合物を室温で 3 時間攪拌後、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。集めた酢酸エチル層を水と食塩水で洗浄して、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製して淡黄色固体状の 3-メチルチオ-5-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-エトキシカルボニル-1,2,4-トリアジン 769 mg を得る。融点 : 101～105℃、MS (m/z) : 369 (M+H)⁺

(2) m-クロロ過安息香酸 (70-75%) 900 mg のクロロホルム 10 ml 溶液を、上記 (1) で得られた化合物 1.261 g のクロロホルム 20 ml 溶液

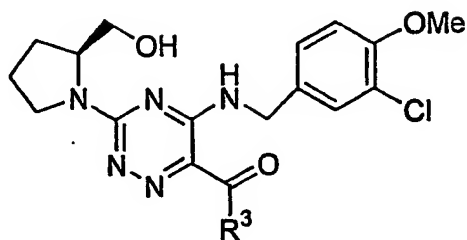
に5℃で滴下する。3時間後、L-プロリノール380mgとトリエチルアミン400mgのクロロホルム10ml溶液を混合物に加える。混合物を室温下5時間攪拌する。クロロホルム層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水の順で洗浄し、減圧乾燥する。得られた残渣をシリカゲル(中性)カラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール=20:1)で精製して、白色粉末状の3-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-エトキシカルボニル-1,2,4-トリアジン719mgを得る。MS (m/z): 422 (M+H)⁺

(3) 水酸化ナトリウム250mgの水4ml溶液を上記(2)で得られた化合物700mgのジメチルスルホキシド20ml溶液に10℃で加える。ついで、混合物を室温で3時間攪拌する。水50mlと10%クエン酸水溶液を加えてpH6-7に中和し、ついで酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し、蒸留して、粗製の淡褐色アモルファス状物の3-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-カルボキシー-1,2,4-トリアジン416mgを得る。MS (m/z): 392 (M+H)⁺

(4) 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩81mgを上記(3)で得られた化合物150mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール57mgおよび2-アミノメチルピリミジン65mgのジメチルホルムアミド中混合物に100℃で加える。混合物を室温で20時間攪拌する。混合物を水(炭酸水素ナトリウム水溶液中)に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を集め、水(4回)と食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール=50:1→20:1)で精製し、主分画を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で結晶化して3-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-(2-ピリミジニルメチルアミノカルボニル)-1,2,4-トリアジン85mgを得る。融点: 170~173℃、MS (m/z): 485 (M+H)⁺

実施例 314～315

対応する出発物質を実施例 313と同様に処理して、下記第14表記載の化合物を得る。



第14表

実施例番号	R ³	物理恒数等
314		粉末 MS (m/z) : 491 (M+H) ⁺
315		粉末 MS (m/z) : 506 (M+H) ⁺

実施例 3 1 6

(1) 3, 5-ジブロモピリジン 2. 37 g を塩化メチレン 25 ml に溶解し、室温攪拌下 m-クロロ過安息香酸 2. 96 g を加えた後、室温にて 5 時間攪拌し、さらに、m-クロロ過安息香酸 246 mg を加え攪拌する。15 時間後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル=1:1）にて精製し、無色結晶として 3, 5-ジブロモピリジン N-オキシド 2. 26 g を得る。融点：140-142℃。

(2) 上記 (1) で得られた 3, 5-ジブロモピリジン N-オキシド 2. 26 g、トリメチルシリルシアニド 1. 06 g およびジメチルカルバミン酸クロリド 1. 15 g の塩化メチレン 25 ml 溶液を 1 日間加熱還流し、トリメチルシリルシアニド 443 mg およびジメチルカルバミン酸クロリド 480 mg を加え、さらに 20 時間加熱還流する。反応混合物を冷却し、飽和重曹水を加え塩化メチレンにて抽出する。抽出層を合わせ、洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル=1:1）で精製して、2-シアノー 3, 5-ジブロモピリジン 1. 38 g を得る。融点：109-112℃。

(3) 上記 (2) で得られる 2-シアノー 3, 5-ジブロモピリジン 3. 27 g を酢酸 14 ml、硫酸 14 ml および水 14 ml の混合物に加えた後、140℃にて 4 時間加熱還流する。反応混合物を冷却し、水を加え析出した結晶をろ取し、水で洗浄する。析出物をエーテルに溶解し、洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去し、エーテル-ヘキサンの混合溶媒より結晶化し、2. 38 g の 3, 5-ジブロモピリジン-2-カルボン酸を得る。融点：170-171℃。

(4) 上記 (3) で得られる 3, 5-ジブロモピリジン-2-カルボン酸 561 mg、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 1. 71 g、臭化銅 315 mg および炭酸カリウム 912 mg を N-メチルピロリドン 6 ml に懸濁し、120℃にて 17 時間加熱攪拌する。反応混合液に 1 N 塩酸および酢酸エチルを加え、析出した沈殿物をろ取し、アンモニア水および水で洗浄する。また、ろ液の酢酸エチル層も水、アンモニア水にて洗浄する。先に得た沈殿物と酢酸エチル層をあわせ、溶媒を減圧留去する。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（溶媒：クロロホルム－メタノール＝50／1～20／1）にて精製し、淡黄色粉末として5－ブロモ－3－（3－クロロ－4－メトキシベンジルアミノ）ピリジン－2－カルボン酸300mgを得る。

5 (5) 上記(4)で得られた5－ブロモ－3－（3－クロロ－4－メトキシベンジルアミノ）ピリジン－2－カルボン酸102mg、ジエチルシアノホスホネート67mg、トリエチルアミン83mgおよび2－アミノメチルピリミジン90mgをN，N－ジメチルホルムアミド3mlに懸濁し室温にて7時間攪拌する。反応混合液にジエチルシアノホスホネート67mgを加え、室温にて4時間攪拌する。さらに、ジエチルシアノホスホネート67mgと2－アミノメチルピリミジン90mgを加え室温にて15時間攪拌する。反応混合液に重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム）にて精製する。エーテルから結晶化し、淡黄色結晶として、5－ブロモ－3－（3－クロロ－4－メトキシベンジルアミノ）－2－（2－ピリミジルメチルアミノカルボニル）ピリジン55mgを得る。融点：179－183℃（分解）。

10 15

(6) 上記(5)で得られた5－ブロモ－3－（3－クロロ－4－メトキシベンジルアミノ）－2－（2－ピリミジルメチルアミノカルボニル）ピリジン20mg、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム（0価）22mg、2，2’－ビスジフェニルホスフィノ－1，1’－ビナフチル4mg、炭酸セシウム43mg、L－プロリノール88mgをジグライム2mlに懸濁し120℃にて5時間加熱攪拌する。反応混合液を冷却した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出する。有機層をあわせ洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）にて精製する。淡褐色粉末として(S)－3－（3－クロロ－4－メトキシベンジルアミノ）－5－（2－ヒドロキシメチル－1－ピロリジニル）－2－（2－ピリミジルメチルアミノカルボニル）ピリジン5.2mgを得る。MS (m/z)：483 (M+H)⁺。

20 25

上記実施例 3 1 6 (5) および (6) と同様にして 5-ブロモ-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ) ピリジン-2-カルボン酸から、3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-2-(2-モルホリニルエチルアミノカルボニル) ピリジンを
5 得る。MS (m/z) : 505 ($M+H$)⁺。

実施例 3 1 8

(1) ジイソプロピルアミン 2.54 g、*n*-ブチルリチウムの 1.6 M ヘキサン溶液 15.7 ml および テトラヒドロフラン 100 ml の混合物をドライアイス-アセトン浴上で 30 分間攪拌する。2, 4, 6-トリクロロピリミジン 2.00 g のテトラヒドロフラン 8 ml 溶液を 30 分間かけて加え、さらに 1 時間攪拌する。反応混合物をドライアイスに注ぎ、さらに室温で 1 時間攪拌する。

反応混合物を 10% 塩酸 20 ml で酸性とし、飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。得られた残渣をクロロホルムで共沸し、得られた半固体をヘキサンでトリチュレーションしてわずかに褐色の結晶性粉末の、5-カルボキシ-2, 4, 6-トリクロロピリミジン 1.51 g を得る。融点: 150~153°C

(2) 上記 (1) で得られた 5-カルボキシ-2, 4, 6-トリクロロピリミジン 100 mg および トリエチルアミン 89 mg のジメチルホルムアミド 3 ml 溶液に、ベンジルチオール の 1.0 M テトラヒドロフラン溶液 0.44 ml を室温で加え、1 時間攪拌する。反応混合物を 10% クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄、乾燥後、真空濃縮して淡黄色油状の、4-ベンジルチオール-5-カルボキシ-2, 6-ジクロロピリミジンを得る。

(3) 上記 (2) で得られた 4-ベンジルチオール-5-カルボキシ-2, 6-ジクロロピリミジン 全量、炭酸水素ナトリウム 55 mg、沃化メチル 0.2 ml、ジメチルホルムアミド 3 ml および テトラヒドロフラン 1 ml の混合物を室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を 10% クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄、乾燥後、真空濃縮する。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で分離して、無色油状の、4-ベンジルチオール-5-メトシカルボニル-2, 6-ジクロロピリミジン および 4, 6-ジベンジルチオール-5-メトシカルボニル-2-クロロピリミジンの混合物 123 mg を得る。

(4) 上記 (3) で得られた 4-ベンジルチオール-5-メトシカルボニル-2, 6-ジクロロピリミジン および 4, 6-ジベンジルチオール-5-メトシカルボニル-2-クロロピリミジンの混合物 97 mg、4-ヒドロキシピペリジン 29 mg

g、トリエチルアミン29mgおよびトルエン2.5mlの混合物を室温で4時間攪拌する。さらに4-ヒドロキシピペリジン3mgおよびトリエチルアミン3mgを加えて30分間攪拌し、反応混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、無色カラメル状の、4-ベンジルチオ-5-メトシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-クロロピリミジン120mgを得る。

(5) 上記(4)で得られた4-ベンジルチオ-5-メトシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-クロロピリミジン120mg、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン70mg、トリエチルアミン57mgおよびN, N-ジメチルアセトアミド3mlの混合物を110℃で3時間攪拌する。反応混合物をクエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性とし、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、無色泡状物の、4-ベンジルチオ-5-メトシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)ピリミジン105mgを得る。

IR (Neat+CHCl₃) cm⁻¹: 3050-3600, 1695, 1533, 1503, 1433

APCI-MS (m/z): 481 (M+H)⁺

(6) 上記(5)で得られた4-ベンジルチオ-5-メトシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)ピリミジン93mgの2.5mlクロロホルム溶液に、m-クロロ過安息香酸44mgのクロロホルム4ml溶液を、氷浴上で10分間かけて滴下し、1.5時間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、わずかに黄色の泡状物の、4-ベンジルスルフィニル-5-メトシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)ピリミジン83mgを得る。

- (7) 上記 (6) で得られた 4-ベンジルスルフィニル-5-メトシカルボ
 ニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル) ピリミジン 83 mg、
 3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 86 mg、トリエチルアミン 51 mg
 5 および N, N-ジメチルアセトアミド 3 ml の混合物を 110℃ で 1 時間攪拌す
 る。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。
 有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー (溶媒; 酢酸エチル→酢酸エチル: メタノール=15:1→10:1) で
 分離し、さらにメタノール-酢酸エチル-イソプロピルエーテル混液で結晶化し
 10 て、無色の結晶性粉末の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-
 5-メトシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-
 (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル)
 ピリミジン 43 mg を得る。融点: 192~194℃
 IR (Nujol) cm^{-1} : 3380, 1664, 1572, 1533, 1443
 15 APCI-MS (m/z): 528 ($M+H$)⁺

実施例 319

- (1) 3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 1.51 g および トリエチル
 アミン 2.46 g の混合物の N, N-ジメチルホルムアミド 6 ml 溶液を 実施例
 20 318 (1) で得られた 5-カルボキシ-2, 4, 6-トリクロロピリミジン 2.
 00 g の N, N-ジメチルホルムアミド 12 ml 溶液に氷冷下 25 分間かけて滴
 下し、さらに室温で 90 分間攪拌する。
 反応混合物を、氷を加えた 10% クエン酸水溶液にて希釈した後、酢酸エチルに
 て抽出する。抽出層を合わせ、水および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリ
 25 ウムにて乾燥した後、減圧濃縮し、淡褐色結晶性粉末として 4-(3-クロロ-
 4-メトキシベンジルアミノ)-2, 6-ジクロロピリミジン-5-カルボン酸
 2.92 g を得る。融点: 144~151℃
 (2) (1) で得られたカルボン酸体 2.92 g および炭酸水素ナトリウム 0.
 744 g 混合物の N, N-ジメチルホルムアミド 11 ml 溶液に ヨウ化メチル

1.00mlを加え、室温にて16時間攪拌する。反応混合物を10%クエン酸水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて抽出し、抽出層を合わせた後水および飽和食塩水にて洗浄する。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン：クロロホルム=2：1にて流出後、ヘキサン：クロロホルム：酢酸エチル=20：10：1）で分離し、白色結晶性粉末として4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシカルボニル-2,6-ジクロロピリミジン2.31gを得る。融点：119~121℃

IR (Nujol) cm^{-1} : 3320, 1689, 1591, 1573, 1507, 1460

APCI-MS (m/z): 376 ($M+H$)⁺

(3) 上記(2)で得られた4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシカルボニル-2,6-ジクロロピリミジン150mg、ベンジルチオール1.0Mジメチルホルムアミド溶液0.40ml、トリエチルアミン40mgおよびジメチルホルムアミド2.5mlの混合物を室温で2.5日攪拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン：クロロホルム：酢酸エチル=30：30：4）で分離し、イソプロピルエーテルで結晶化して、無色結晶性粉末の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシカルボニル-6-クロロ-2-ベンジルチオピリミジン125mgを得る。融点：89~90℃

(4) 上記(3)で得られた4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシカルボニル-6-クロロ-2-ベンジルチオピリミジン108mg、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン57mg、

トリエチルアミン 47 mg および N, N-ジメチルアセトアミド 2.5 ml の混合物を 60℃ で 1 時間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；クロロホルム：メタノール＝200：1）で分離して、無色の泡状物の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシキカルボニル-6-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル）-2-ベンジルチオピリミジン 129 mg を得る。

IR (Nujol) cm^{-1} : 3335, 1665, 1567, 1518, 1503, 1456

10 AP C I-MS (m/z): 551 ($M+H$)⁺

(5) 上記 (4) で得られた 4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシキカルボニル-6-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル）-2-ベンジルチオピリミジン 104 mg のクロロホルム 2 ml 溶液に、m-クロロ過安息香酸 43 mg のクロロホルム 3 ml 溶液を、氷浴上で 20 分間かけて滴下し、1 時間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、わずかに黄色のカaramel 状の 4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシキカルボニル-6-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル）-2-ベンジルスルフィニルピリミジンを得る。

20 (6) 上記 (5) で得られた 4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシキカルボニル-6-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル）-2-ベンジルスルフィニルピリミジン全量、4-ヒドロキシピペリジン 57 mg、トリエチルアミン 57 mg および N, N-ジメチルアセトアミド 3 ml の混合物を 60℃ で 1.5 時間攪拌する。冷却後、反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテル混液で結晶化して、無色結晶性粉末の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシキカルボニル-6-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-

a] ピラジン-7-イル) -2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン 75 mg を得る。融点: 191~194°C

IR (Nujol) cm^{-1} : 3342, 3167, 1648, 1567, 1529, 1462, 1441

5 AP CI-MS (m/z): 528 ($M+H$)⁺

実施例 320

(1) ジイソプロピルアミン 11.93 g のテトラヒドロフラン 350 ml 溶液に、*n*-ブチルリチウムの 1.6 M ヘキサン溶液 73.7 ml を、ドライアイス-アセトン浴上で 20 分間かけて滴下し、30 分間攪拌する。ついで、4, 6-ジクロロ-2-メチルチオピリミジン 10.00 g のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液をドライアイス-アセトン浴上で 1 時間かけて滴下し、1 時間攪拌する。反応混合物をドライアイスに注ぎ、さらに室温で 1.5 時間攪拌する。

15 反応混合物を 10% 塩酸で酸性とし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。得られた固体をヘキサンでトリチュレーションしてわずかに褐色の結晶性粉末の、4, 6-ジクロロ-5-カルボキシ-2-メチルチオピリミジン 10.42 g を得る。融点: 151~158°C (分解)

IR (Nujol) cm^{-1} : 1707, 1547, 1377

20 ES I-MS (m/z): 237 ($M-H$)⁻

(2) 上記 (1) で得られた 4, 6-ジクロロ-5-カルボキシ-2-メチルチオピリミジン 500 mg およびトリエチルアミン 0.58 ml のジメチルホルムアミド 3 ml 溶液に、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 359 mg のジメチルホルムアミド 3 ml 溶液を、室温で 15 分間かけて滴下し、4 時間攪拌する。反応混合物を 10% クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、わずかに褐色粉末の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシ-6-クロロ-2-メチルチオピリミジンを得る。

(3) 上記 (2) で得られた 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミ

- ノ) -5-カルボキシ-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン全量、炭酸水素ナトリウム193mg、ヨウ化メチル0.20mlおよびジメチルホルムアミド4mlの混合物を室温で3時間攪拌する。さらに、ヨウ化メチル0.13mlを加え、室温で12時間攪拌する。反応混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、
5 酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン：クロロホルム：酢酸エチル＝20：10：1）で分離して、無色結晶性粉末の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトキシカルボニル-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン441mgを得る。融点：105～108℃
- 10 (4) 上記(3)で得られた4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトキシカルボニル-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン100mg、4-ヒドロキシピペリジン78mg、トリエチルアミン0.11mlおよびN,N-ジメチルアセトアミド3mlの混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄、
15 乾燥後、真空濃縮して、無色カラメル状の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトキシカルボニル-6-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-2-メチルチオピリミジン132mgを得る。
IR (Neat+CHCl₃) cm⁻¹: 3345, 1663, 1569, 1519
APCI-MS (m/z): 453 (M+H)⁺
- 20 (5) 上記(4)で得た4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトキシカルボニル-6-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-2-メチルチオピリミジン121mgのクロロホルム3ml溶液に、m-クロロ過安息香酸54mgのクロロホルム4ml溶液を、氷浴上で15分間かけて滴下し、1時間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エ
25 チルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、無色のカラメル状の4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトキシカルボニル-6-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-2-メチルスルフィニルピリミジンを得る。
(6) 上記(5)で得られた4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミ

- ノ) -5-メトキシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチルスルフィニルピリミジン全量、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン 73 mg、トリエチルアミン 0.083 ml および N, N-ジメチルアセトアミド 4 ml の混合物を 110°C で 4 時間攪拌する。冷却後、反応混合物を 10% クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで洗浄する。有機層を 10% クエン酸水溶液で抽出し、水層を炭酸水素ナトリウムで塩基性とし、酢酸エチルで抽出する。この酢酸エチル層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; クロロホルム: メタノール = 100:1 → 50:1) で分離し、さらに酢酸エチル-メタノール-イソプロピルエーテル混液で結晶化して、無色の結晶性粉末の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル) ピリミジン 20 mg を得る。融点: 179~180°C IR (Nujol) cm^{-1} : 3380, 3181, 1664, 1572, 1533, 1463 APCI-MS (m/z): 528 ($M+H$)⁺

実施例 321

- (1) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシ-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン 500 mg およびチオニルクロリド 2 ml の混合物を 10 分間加熱還流する。反応後、チオニルクロリド等を留去し、さらに塩化メチレンで共沸して、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-クロロホルミル-6-クロロ-2-メチルチオピリミジンを得る。
- (2) 上記 (1) で得られた 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-クロロホルミル-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン全量、塩化メチレン 15 ml および 2-ベンジルオキシエタノール 224 mg の混合物を 30 分間加熱還流する。冷却後、反応混合物を水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中性とする。酢酸エチルで洗浄する。塩化メチレン層を酢酸エチルで希釈し、洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で分離して、無色油状物の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-（2-ベンジルオキシエトキシカルボニル）-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン 655 mg を得る。

IR (Neat) cm^{-1} : 3340, 1731, 1674, 1567, 1555, 1503

APCI-MS (m/z): 508 ($M+H$)⁺

(3) 上記(2)で得られた4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-（2-ベンジルオキシエトキシカルボニル）-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン 636 mg、4-ヒドロキシピペリジン 190 mg、トリエチルアミン 0.26 ml およびジメチルホルムアミド 4 ml の混合物を室温で30分間攪拌する。反応混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄、乾燥後、真空濃縮して、無色カaramel状の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-（2-ベンジルオキシエトキシカルボニル）-6-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-2-メチルチオピリミジン 713 mg を得る。

IR (Neat+CHCl₃) cm^{-1} : 3351, 1661, 1568, 1519

APCI-MS (m/z): 573 ($M+H$)⁺

(4) 上記(3)で得られた4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-（2-ベンジルオキシエトキシカルボニル）-6-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-2-メチルチオピリミジン 100 mg の塩化メチレン 3 ml 溶液に、m-クロロ過安息香酸 79 mg の塩化メチレン 2 ml 溶液を室温で加え、30分間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-（2-ベンジルオキシエトキシカルボニル）-6-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-2-メチルスルフィニルピリミジンを得る。

(5) 上記(4)で得られた4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-（2-ベンジルオキシエトキシカルボニル）-6-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-2-メチルスルフィニルピリミジン全量、L-プロリ

ノール 53 mg、トリエチルアミン 53 mg およびジメチルホルムアミド 4 ml の混合物を室温で 1.5 時間、さらに 65°C で 3.5 時間攪拌する。冷却後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。この酢酸エチル層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；クロロホルム：酢酸エチル＝1：2）で分離し、無色のカラメル状の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-（2-ベンジルオキシエトキシカルボニル）-6-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-2-（2-ヒドロキメチル-1-ピロリジニル）ピリミジン 96 mg を得る。

IR (Neat+CHCl₃) cm⁻¹: 3345, 1650, 1573, 1528, 1501, 1454

APCI-MS (m/z): 626 (M+H)⁺

(6) 上記 (5) で得られた 4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-（2-ベンジルオキシエトキシカルボニル）-6-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-2-（2-ヒドロキメチル-1-ピロリジニル）ピリミジン 60 mg、28% ナトリウムメトキシド/メタノール 185 mg およびテトラヒドロフラン 2.5 ml の混合物を 60°C で 2.5 時間攪拌する。冷却後、反応混合物を 10% クエン酸水溶液で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中性とした後、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル）で分離し、無色のカラメル状の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトキシカルボニル-6-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-2-（2-ヒドロキメチル-1-ピロリジニル）ピリミジン 36 mg を得る。

IR (Nujol) cm⁻¹: 3332, 1654, 1575, 1527, 1501, 1459

APCI-MS (m/z): 506 (M+H)⁺

実施例 322

(1) 5-カルボキシー-2, 4, 6-トリクロロピリミジン 10.0 g のジメチルホルムアミド 45 ml 溶液に、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 4.

82 g およびトリエチルアミン6.98 ml のジメチルホルムアミド40 ml の懸濁液を、氷浴上で20分間かけて加え、1時間攪拌する。反応混合物を10% クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、淡褐色固体の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシ-2,6-ジクロロピリミジン17.59 g を得る。融点: 150~151°C

(2) 上記(1)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシ-2,6-ジクロロピリミジン17.55 g、炭酸水素ナトリウム4.07 g、沃化メチル5.48 ml およびジメチルホルムアミド50 ml の混合物を室温で終夜攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、淡黄色の固体を得、さらに塩化メチレン-イソプロピルエーテル-ヘキサン混液に懸濁し、ろ過する。得られた沈殿物をイソプロピルエーテル-ヘキサン混液で洗浄して、無色結晶性粉末の4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-2,6-ジクロロピリミジン8.64 g を得る。融点: 118~119°C

(3) 上記(2)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-2,6-ジクロロピリミジン1.01 g のジメチルホルムアミド10 ml 溶液に、4-ヒドロキシピペリジン338 mg およびトリエチルアミン411 mg を室温で加え、15分間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、わずかに黄色の油状物を得る。この油状物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル=8:1→5:1)で分離し、さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)で分離して、無色結晶の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-クロロ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン540 mg (融点: 138~139°C) および無色の泡状物の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-クロロピリミジン617 mg

gを得る。

(4) 上記(3)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-クロロ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン56mgのN,N-ジメチルアセトアミド0.5ml溶液に、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン31mgのN,N-ジメチルアセトアミド0.5ml溶液およびトリエチルアミン27μlを室温に加え、80~90℃で5時間攪拌する。反応混合物をクエン酸水溶液で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性として酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、淡黄色の粉末の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン66mgを得る。融点: 191~194℃

IR (Nujol) cm^{-1} : 3342, 3167, 1648, 1567, 1529, 1462, 1441

APCI-MS (m/z): 528 ($M+H$)⁺

実施例323

(1) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-2, 6-ジクロロピリミジンとN-メチルピペラジンとを実施例322(3)と同様に処理して、淡黄色の結晶性粉末の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジンを得る。

IR (Nujol) cm^{-1} : 3314, 1659, 1585, 1539, 1241

APCI-MS (m/z): 440 ($M+H$)⁺

(2) 上記(1)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジンと5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジンとを実施例463(4)と同様に処理して、4-(3-クロロ-4-メト

キシベンジルアミノ) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - イル) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジンを得る。常法により塩酸塩とする。

塩酸塩：

- 5 IR (Nujol) cm^{-1} : 3386, 1668, 1623, 1461, 1377
APCI-MS (m/z) : 527 ($M+H$)⁺

実施例 3 2 4

- 6, 7 - ジヒドロ - 5 - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン 77 mg の N, N - ジ
10 メチルアセトアミド 2 ml 溶液に、実施例 3 2 2 (3) で得られた 4 - (3 - ク
ロロ - 4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - (4 - ヒ
ドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - クロロピリミジン 105 mg およびトリ
エチルアミン 75 mg を加え、室温で 1 時間、80 ~ 90 °C で 3 時間、さらに 1
00 ~ 110 °C で 2 時間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出
15 する。酢酸エチル層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、暗褐色の油状物を得る。
これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 ; クロロホルム : 酢酸エチル
= 1 : 1 → 酢酸エチル) で分離して、わずかに褐色固体の、4 - (3 - クロロ -
4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - (4 - ヒドロキ
シピペリジン - 1 - イル) - 2 - (6, 7 - ジヒドロ - 5 - ピロロ [3, 4 -
20 b] ピリジン - 6 - イル) - ピリミジン 76 mg を得る。融点 : 165 ~ 172 °C (分解)

実施例 3 2 5

- 4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - メトキシカルボニル
25 - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - クロロピリミジンと 2 -
(ヒドロキシメチル) ピリジンとを実施例 3 2 4 と同様に処理して、泡状物の、
4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - メトキシカルボニル -
6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - ピリジルメトキシ)
ピリミジンを得る。

I R (Neat+CHCl₃) c m⁻¹: 3 3 4 4, 1 6 6 3, 1 5 8 2, 1 5 3 7, 1 5
0 1, 1 4 4 0, 1 4 1 0, 1 3 4 5, 1 2 6 0
A P C I - M S (m/z) : 5 1 4 (M+H)⁺

5 実施例 3 2 6

(1) 4- (2-ヒドロキシエチル) フェノール 9. 5 0 g の酢酸 6 0 m l 溶
液に、臭素 3. 5 4 m l を、水浴上で 1 0 分間かけて滴下し、室温で 1 5 分間攪
拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を洗浄、
乾燥後、真空濃縮する。得られた残渣をメタノール 1 2 0 m l に溶解し、炭酸カ
リウム 2 5 g を加えて、室温で 5 時間攪拌する。反応混合物を水および酢酸エチ
ルで希釈し、濃硫酸で酸性とする。有機層を酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、
真空濃縮する。残渣をクロロホルムで結晶化して、わずかに褐色の結晶性粉末の、
2-ブロモ-4- (2-ヒドロキシエチル) フェノール 9. 3 7 g を得る。融
点: 8 3 ~ 8 5 °C

15 さらに、母液を真空濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; ク
ロロホルム: 酢酸エチル = 1 0 : 1 → 5 : 1) で分離して、無色結晶性粉末の、
2-ブロモ-4- (2-ヒドロキシエチル) フェノール 2. 7 2 g を得る。融
点: 8 5 ~ 8 6 °C

(2) 上記 (1) で得た 2-ブロモ-4- (2-ヒドロキシエチル) フェノー
ル 1 1. 7 9 g の N, N-ジメチルアセトアミド 1 5 5 m l 溶液に、2 8 % ナト
リウムメトキシド/メタノール 9. 4 3 g およびメリフィールド樹脂 (クロロメ
チル化されたスチレン-ジビニルベンゼン共重合体) 1 5. 2 8 g を室温で加え
る。混合物を 8 0 °C で 1 8 時間攪拌する。冷却後、樹脂をろ取り、洗浄後、乾燥
して、2-ブロモ-4- (2-ヒドロキシエチル) フェノキシメチル樹脂 2 1.
25 5 0 g を得る。

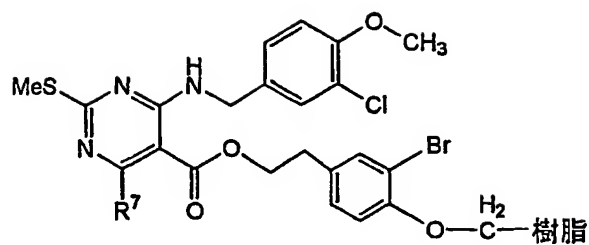
(3) 4- (3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ) -5-カルボキシー
6-クロロ-2-メチルチオピリミジン 1 0. 5 0 g およびチオニルクロリド 2
5 m l の混合物を 7 5 °C で 2 0 分間攪拌する。反応後、チオニルクロリド等を留
去し、さらに塩化メチレンで共沸して、4- (3-クロロ-4-メトキシベンジ

ルアミノ) - 5 - クロロホルミル - 6 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジンを得る。

(4) 上記 (2) で得られた 2 - プロモ - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェノキシメチル樹脂 8.84 g およびフェニルジメチルアミン 6.23 ml の塩化メチレン 70 ml 溶液に、上記 (3) で得られた 4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - クロロホルミル - 6 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジン全量の塩化メチレン 40 ml 溶液を、室温で加え、21 時間攪拌する。ろ過後、樹脂を洗浄し、乾燥して、4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - [2 - (4 - 樹脂メトキシ - 3 - プロモフェニル) エトキシカルボニル] - 6 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジン 13.60 g を得る。

実施例 327 ~ 335

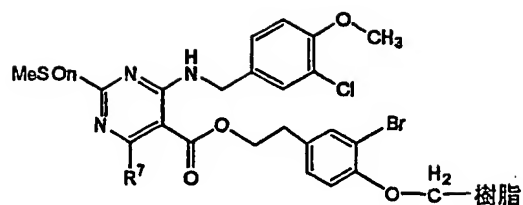
(1) 実施例 326 (4) で得られた 4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - [2 - (4 - 樹脂メトキシ - 3 - プロモフェニル) エトキシカルボニル] - 6 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジンと対応原料化合物とを、実施例 321 (3) と同様の操作、すなわち化合物が結合している樹脂をジメチルホルムアミドに懸濁し、3 当量のトリエチルアミンおよび 3 当量の R-H (下記第 16 表記載のアミン類) を加え室温にて 16 時間振盪する。樹脂をろ別し、ジメチルホルムアミド、含水ジメチルホルムアミド (50%)、水、メタノール、テトラヒドロフラン、イソプロピルエーテルにてそれぞれ数回ずつ洗浄したのち、減圧乾燥して、下記第 16 表記載の化合物を得る。



第16表

実施例番号	R ⁷
327-1	
328-1	
329-1	
330-1	
331-1	
332-1	
333-1	
334-1	
335-1	

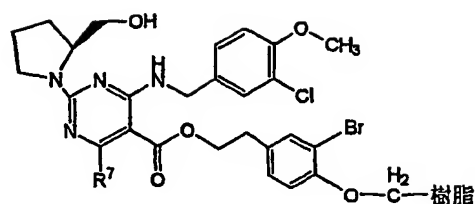
- 5 (2) 上記(1)で得られた各樹脂化合物を、実施例321(4)と同様に、すなわち反応する樹脂を塩化メチレンに懸濁し膨潤させた後、メタクロロ過安息香酸(1~2.5当量)の塩化メチレン溶液を加え、室温にて16時間振盪する。樹脂をろ別し、塩化メチレン、ジメチルアセトアミド、メタノール、イソプロピルエーテルにてそれぞれ数回洗浄した後、減圧乾燥し下記第17表記載の化合物を得る。
- 10



第 17 表

実施例番号	R ⁷	n
3 2 7-2		1
3 2 8-2		2
3 2 9-2		2
3 3 0-2		2
3 3 1-2		2
3 3 2-2		1
3 3 3-2	-NMe ₂	2
3 3 4-2		2
3 3 5-2		2

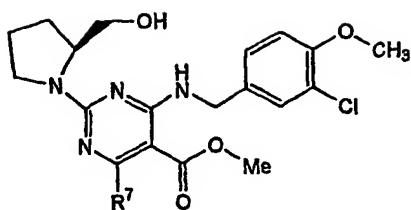
- (3) 上記 (2) で得られた樹脂化合物を、実施例 3 2 1 (5) と同様に、す
 5 なわち反応する樹脂をジメチルアセトアミドに懸濁した後、4 当量のトリエチル
 アミンおよび 4 当量の L-プロリノールを加え 75℃にて 9 時間加熱攪拌する。
 室温まで冷却した後、樹脂をろ別しジメチルアセトアミドおよびメタノールにて
 それぞれ数回洗浄し、下記第 18 表記載の化合物を得る。



第18表

実施例番号	R ⁷
327-3	
328-3	
329-3	
330-3	
331-3	
332-3	
333-3	—NMe_2
334-3	
335-3	

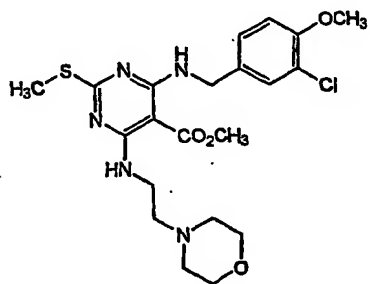
- (4) 上記(3)で得られた化合物を、実施例321(6)と同様に、すなわち反応する樹脂をテトラヒドロフランに懸濁し、10当量のナトリウムメトキシド/メタノール溶液を加え、65℃にて2.5時間攪拌する。冷却後、各々の反応液に10%クエン酸水溶液を加え、重曹水にて中和後、酢酸エチルにて抽出する。有機層を各々飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥する。各々減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーおよび分取薄層シリカゲル等を用いて精製して、下記第19表記載化合物、実施例332-4、実施例334-4、および実施例335-4の化合物を得る。



第 19 表

実施例番号	R ⁷	物理恒数等
3 2 7 - 4		APCI-MS (m/z) : 514 (M+H) ⁺
3 2 8 - 4		APCI-MS (m/z) : 528 (M+H) ⁺
3 2 9 - 4		APCI-MS (m/z) : 520 (M+H) ⁺
3 3 0 - 4		APCI-MS (m/z) : 492 (M+H) ⁺
3 3 1 - 4		APCI-MS (m/z) : 534 (M+H) ⁺
3 3 3 - 4	-NMe ₂	APCI-MS (m/z) : 450 (M+H) ⁺

実施例 3 3 2 - 4

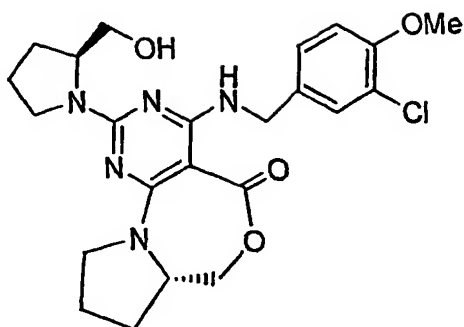


5

APCI-MS (m/z) : 482 (M+H)⁺

実施例 3 3 4 - 4

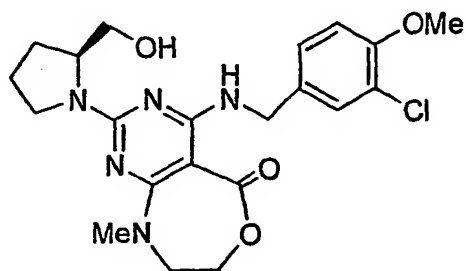
10



泡状物

APCI-MS (m/z) : 474 ($M+H$)⁺

5 実施例 335-4



泡状物

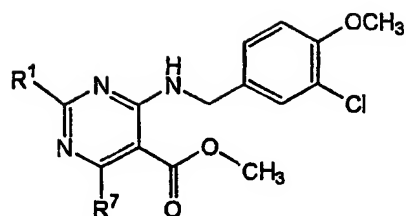
APCI-MS (m/z) : 448 ($M+H$)⁺

10

実施例 336~346

上記実施例 326 (4) で得られた 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-プロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-クロロ-2-メチルチオピリミジンと対応原料化合物 (R^1H)

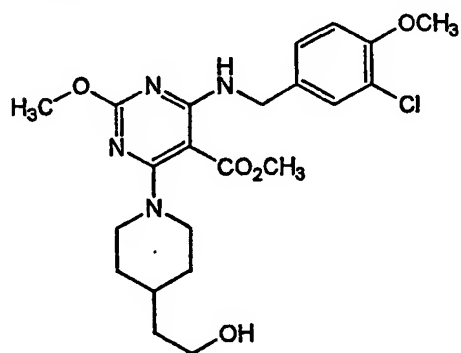
15 とを、上記実施例 327~335 (1)~(4) と同様に処理し、下記第 20 表記載の化合物、実施例 340 および実施例 341 の化合物を得る。



第20表

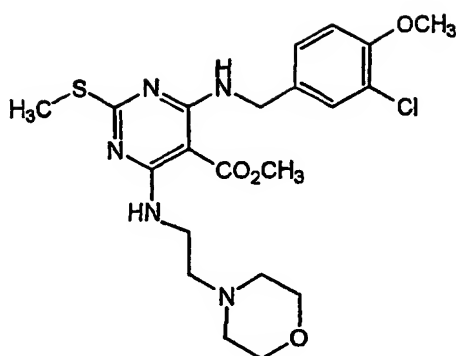
実施例番号	R ⁷	R ¹	物理恒数等
336			融点: 184-186°C
337			APCI-MS (m/z): 542 (M+H) ⁺
338			APCI-MS (m/z): 514 (M+H) ⁺
339	-NMe ₂		APCI-MS (m/z): 472 (M+H) ⁺

5 実施例340



融点: 111-114°C

実施例341



APCI-MS (m/z) : 482 ($M+H$)⁺

実施例 342

- 5 (1) 実施例 326 (4) で得られた 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-プロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン 1.20 g のテトラヒドロフラン 8 ml 溶液に、28%ナトリウムメトキシド/メタノール 229 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液を、室温でゆっくり加え、2時間攪拌する。ろ過後、
 10 樹脂をテトラヒドロフランおよびジメチルホルムアミドで洗浄し、ろ液および洗浄液を 10%クエン酸水溶液で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中性とした後、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、無色のカラメル状の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン 293 mg を得る。融点：124~126℃

- 15 (2) 上記 (1) で得られた 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン 271 mg、2.0M水酸化ナトリウム水溶液 3.53 ml、水 2 ml およびジメチルスルホキシド 6 ml の混合物を、65℃で14時間攪拌する。冷却後、反応混合物を 10%クエン酸水溶液で中性とし、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、真空濃縮し、得られた粉末をイソプロピルエーテルでトリチュレーションして無色の結晶性粉末の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシル-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン 210 mg を得る。融点：167~170℃
- 20

(3) 上記(2)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシ-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン183mg、2-アミノメチルピリミジン70mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールハイドレート67mgおよびジメチルホルムアミド4mlの混合物に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩114mgを、氷浴上で加え、室温で14時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を洗浄し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:酢酸エチル=20:1→10:1)で分離して、無色の結晶性粉末の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)カルバモイル]-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン208mgを得る。融点:171~172℃

(4) 上記(3)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)カルバモイル]-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジンを実施例321(4)と同様に処理して、無色粉末の4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)カルバモイル]-6-メトキシ-2-メチルスルフィニルピリミジンを得る。

(5) 上記(4)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)カルバモイル]-6-メトキシ-2-メチルスルフィニルピリミジンとL-プロリノールとを、実施例321(5)と同様に処理して、無色結晶性粉末の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)カルバモイル]-6-メトキシ-2-(2-ヒドロキメチル-1-ピロリジニル)ピリミジン88mgを得る。融点:153~154℃

実施例343

(1) 実施例320(1)で得られた5-カルボキシ-4,6-ジクロロ-2

ーメチルチオピリミジンと実施例326(1)で得られた2-ブromo-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノールとを、実施例326(3)および(4)と同様に処理して、5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブromoフェニル)エトキシカルボニル]-4, 6-ジクロロ-2-メチルチオピリミジンを得る。

- 5 (2) 上記(1)で得られた5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブromoフェニル)エトキシカルボニル]-4, 6-ジクロロ-2-メチルチオピリミジンと2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミン254 mg (0.892 mmol/g)をジメチルホルムアミド1 mlに懸濁し、トリエチルアミン23 mgを加え、3, 4-ジメトキシフェニルエチルアミン41 mgのジメチルホルムアミド1 ml溶液を加えた後
10 室温にて23時間振盪する。反応した樹脂化合物をろ別し、ジメチルホルムアミド、含水ジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフランおよびイソプロピルエーテルにて各々数回洗浄し、減圧乾燥して4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブromoフェニル)エトキシカルボニル]-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン279
15 mgを得る。

- (3) 上記(2)で得られた4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブromoフェニル)エトキシカルボニル]-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン237 mgをジメチルホルムアミド2.5 mlに懸濁し、トリエチルアミン81 μ lおよび4-ヒドロキシピペリジン59 mgを加え、室温にて14時間振盪する。反応した樹脂化合物をろ別し、ジメチルホルムアミド、含水ジメチルホルムアミド、メタノール、ジクロロメタンにて各々数回洗浄した後、乾燥し、4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブromoフェニル)エトキシカルボニル]-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチルチオピリミジンを得る。
20
25

(4) 上記(3)で得られた4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブromoフェニル)エトキシカルボニル]-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチルチオピリミジンを、ジクロロメタン2.5 mlに懸濁し、膨潤させた後メタクロロ過安

息香酸 119 mgを加え、室温にて9時間振盪する。反応した樹脂化合物をろ別し、ジクロロメタン、ジメチルアセトアミド、メタノールにて各々数回洗浄した後乾燥して4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-プロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチルスルフィニルピリミジンを得る。

(5) 上記(4)で得られた4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-プロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチルスルフィニルピリミジンをジメチルアセトアミド2.5 mlに懸濁し、トリエチルアミン108 μ lおよびL-プロリノール76 μ lを加え、75℃にて9時間加熱振盪する。反応した樹脂化合物をろ別し、ジメチルアセトアミドおよびテトラヒドロフランにて各々数回洗浄後、乾燥して4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-プロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(2-ヒドロキメチル-1-ピロリジニル)ピリミジンを得る。

(6) 上記(5)で得られた4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-プロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(2-ヒドロキメチル-1-ピロリジニル)ピリミジンを、テトラヒドロフラン2 mlに懸濁し2.8%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液370 mgを加えた後、55℃にて2.5時間加熱振盪する。樹脂化合物をろ別しさらにテトラヒドロフランにて洗浄して得たる過液に10%クエン酸水溶液を加え、飽和重曹水で弱アルカリ性とした後塩化メチレンにて抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム: 酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)にて分離精製し、無色泡状物として4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(2-ヒドロキメチル-1-ピロリジニル)ピリミジン

20 mgを得る。

APCI-MS (m/z) : 516 ($M+H$)⁺

実施例344

5 (1) ジメチルN-シアノジチオイミノカルボナート3.21g、L-プロリノール2.31gおよびクロロホルム22mlの混合物を、室温で1日攪拌する。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=1：3→酢酸エチル）で分離して、融点44～48℃の化合物1.65gを得る。

10 (2) 1-メルカプト酢酸エチルエステルの1.06mlおよびトリエチルアミン9mlの混合物に、上記(1)で得た化合物1.46gを、室温に加え、1日攪拌する。反応後、トリエチルアミンを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=1：4）で分離して、無色の粘性油状物の、4-アミノ-5-エトキシカルボニル-2-（2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル）チアゾール197mgを得る。

15 IR (Neat) cm^{-1} : 3441, 3324, 1656, 1613, 1545, 1509

APCI-MS (m/z) : 272 ($M+H$)⁺

20 (3) 上記(2)で得られた4-アミノ-5-エトキシカルボニル-2-（2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル）チアゾール177mg、3-クロロ-4-メトキシベンズアルデヒド111mg、酢酸78mgおよび1,2-ジクロロエタン8mlの混合物に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド415mgを加え、室温で6時間攪拌する。さらに4-メトキシベンズアルデヒド111mgおよびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド415mgを加え、室温で3日間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を洗淨し、乾燥後、真空濃縮する。残渣を逆層カラムクロマトグラフィーおよび分取薄層クロマトグラフィーで分離し、さらに、エーテルでトリチュレーションして結晶の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-エトキシカルボニル-2-（2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル）チアゾール171mg

gを得る。融点：103.5～104.5℃

実施例345

(1) カルボベンゾキシクロライド7.87gの塩化メチレン50ml溶液を、
5 激しく攪拌したL-プロリノール4.9gの塩化メチレン50ml溶液および炭
酸水素ナトリウム11.6gの水50ml溶液の混液に0℃で滴下し、さらに室
温で1時間攪拌する。反応混合物から有機層を分離し、洗浄し、乾燥後、真空濃
縮して、N-カルボベンゾキシ-L-プロリノール10.25gを得る。

(2) 上記(1)で得られたN-カルボベンゾキシ-L-プロリノール5.2
10 6g、ジイソプロピルアミン45mlおよびジメチルホルムアミド22mlの混
合物に、メトキシメチルクロリド4.1gを、0℃で滴下し、室温で約3日間攪
拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を10%塩酸
で中性とし、洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー（溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で分離して、N-カルボベ
15 ンゾキシ-2-メトキシメトキシメチルピロリジン3.944gを得る。

(3) 上記(2)で得られたN-カルボベンゾキシ-2-メトキシメトキシメ
チルピロリジン3.9gのメタノール80ml溶液に、パラジウム-炭素1gを、
アルゴン雰囲気下加える。混合物に水素ガスを吹き込み、室温で3時間攪拌する。
反応後、触媒をろ去し、ろ液を真空濃縮して、2-メトキシメトキシメチルピロ
20 リジン2.02gを得る。

(4) 上記(3)で得られた2-メトキシメトキシメチルピロリジン2g、シ
アノイソチオシアネートジメチルアセタール2.24gおよびクロロホルム20
mlの混合物を、室温で24時間攪拌する。反応混合物を真空濃縮し、残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で
25 分離して、N-シアノー-2-メトキシメトキシメチルピロリジンチオカルボイミ
ド酸メチルエステル2.746gを得る。

(5) 1-メルカプト酢酸1gとトリフルオロ酢酸5mlの混合物に、トリフ
ェニルメタノール2.8gを加え、室温で1時間攪拌する。反応後、トリフルオ
ロ酢酸を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；クロロホ

ルム)で分離し、ヘキサンでトリチュレーションして、1-(トリフェニルメチルチオ)酢酸1.233 gを得る。融点:155~158℃

(6) 上記 (5) で得られた 1- (トリフェニルメチルチオ) 酢酸 1. 218 g、2-アミノメチルピリミジン 517 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
5 ハイドレート 540 mg、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 768 mg およびジメチルホルムアミド 15 ml の混合物を、室温で終夜攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣をエーテルでトリチュレーションして、N- (2-ピリミジルメチル)
10 -1- (トリフェニルメチルチオ) 酢酸アミド 1. 416 g を得る。融点：171~173℃

(7) 上記(6)で得られたN-(2-ピリミジルメチル)-1-(トリフェニルメチルチオ)酢酸アミド990mg、トリフルオロ酢酸5mlおよび塩化メチレン5mlの混合物に、トリエチルシラン1.35gを、0℃で滴下し、5分間攪拌する。反応混合物を真空濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール=80:1→25:1)で分離して、N-(2-ピリミジルメチル)-1-メルカプト酢酸アミド451mgを得る。

20 (8) 上記(4)で得られた化合物515mg、上記(7)で得られたN-(2-ピリミジルメチル)-1-メルカプト酢酸アミド427mgおよびトリエチルアミン6mlの混合物を室温で20時間攪拌する。反応混合物をさらに60~70℃で5時間攪拌する。反応混合物を真空濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール=80:1)で分離して、4-アミノ-5-[N-(2-ピリミジルメチル)アミド]-2-(2-メトキシメチル-1-ピロリジニル)チアゾール457mgを得る。

25 (9) 上記(8)で得られた4-アミノ-5-[N-(2-ピリミジルメチル)アミド]-2-(2-メトキシメトキシメチル-1-ピロリジニル)チアゾール345mg、3-クロロ-4-メトキシベンズアルデヒド401mg、酢酸141mgおよび1,2-ジクロロエタン14mlの混合物に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド798mgを加え、室温で終夜攪拌する。反応混合

物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣を逆層カラムクロマトグラフィーで分離して、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)アミド]-2-(2-メトキシメトキシメチル-1-ピロリジニル)チアゾール334mgを得る。

(10) 上記(9)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)アミド]-2-(2-メトキシメトキシメチル-1-ピロリジニル)チアゾール334mgおよびメタノール4mlの混合物に、濃塩酸2mlを加え、室温で2時間攪拌する。反応混合物をクロロホルムおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、クロロホルムで抽出する。有機層を乾燥後、真空濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール=50:1)で分離して、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)アミド]-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)チアゾール213mgを得る。

IR (Neat) cm^{-1} : 3316, 2929, 2871, 1603, 1563, 1543, 1503

FAB-MS (m/z): 489 ($M+H$)⁺

実施例346

(1) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-プロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-(N-メチル-2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-メチルスルフィニルピリミジンと5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジンとを、実施例46.8~476(3)と同様に処理して、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-プロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-(N-メチル-2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)ピリミジンを得る。

(2) 上記(1)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-プロモフェニル)エトキシカルボニル]

ル] - 6 - (N-メチル-2-ヒドロキシエチルアミノ) - 2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル) ピリミジンを、実施例 3 2 7 ~ 3 3 5 (4) と同様に処理して、4 - (3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ) - 2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル) - 9-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-ピリミド [4, 5-e] [1, 4] オキサゼピン-5-オンを得る。

APCI-MS (m/z) : 470 (M+H)⁺

実施例 3 4 7

10 (1) 実施例 3 2 6 (2) で得られた 2-ブロモ-4-(2-ヒドロキシエチル) フェノキシメチル樹脂 (1.27 mmol/g) 30.00g を無水塩化メチレン 250 ml に懸濁し、トリエチルアミン 13.28 g を加え、攪拌している中に、氷冷にてアルゴン雰囲気下塩化アクリロイル 6.19 ml を 15 分間かけて滴下して加える。反応混合物を室温にて 14 時間攪拌した後、反応した樹脂化合物をろ別し、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、含水ジメチルホルムアミド、メタノール、

15 テトラヒドロフランおよびイソプロピルエーテルにて各々数回洗浄し、減圧乾燥し、2-ブロモ-4-(2-アクリロイルオキシエチル) フェノキシメチル樹脂 35.78g を得る。

(2) (1) で得られた 2-ブロモ-4-(2-アクリロイルオキシエチル) フェノキシメチル樹脂 35.09g を、テトラヒドロフラン 200 ml、ジメチルスルホキシド 80 ml およびエタノール 40 ml の混液に懸濁し、トリエチルアミン 10.37 ml および 4-メトキシ-3-クロロベンジルアミン塩酸塩 15.49g を加え、60℃にて 22 時間攪拌する。反応した樹脂化合物をろ別後、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、含水ジメチルホルムアミド、メタノールおよびイソプロピルエーテルにて各々数回洗浄し、減圧乾燥して、2-ブロモ-4-(2-(3-(4-メトキシ-3-クロロベンジルアミノ) プロピオニルオキシ) エチル) フェノキシメチル樹脂 38.93g を得る。

20

25

(3) 実施例 3 2 0 (1) で得られた 4, 6-ジクロロ-5-カルボキシー-2-メチルチオピリミジン 5.00g、N, N-ジメチルアセトアミド 50ml、

テトラヒドロフラン20mlおよび水素化ナトリウム(60%) 1.673gの混合物を、氷浴上で20分間攪拌する。メタノール5mlを氷浴上で30分間かけて滴下し、15分間攪拌する。反応混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、減圧濃縮する。得られた固体を氷冷したヘキサンでトリチュレーションして、わずかに褐色の結晶性粉末の、
5 4-クロロ-5-カルボキシ-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン4.61gを得る。融点: 179~181°C

(4) 上記(3)で得られた4-クロロ-5-カルボキシ-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン2.00gおよびチオニルクロリド5mlの混合物を、
10 40°Cで15分間攪拌する。チオニルクロリド等を留去し、塩化メチレンで共沸して、4-クロロ-5-クロロホルミル-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジンを得る。

(5) 上記(4)で得られた4-クロロ-5-クロロホルミル-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン全量および塩化メチレン10mlの混合物に、2-アミノメチルピリミジン930mg、トリエチルアミン2.38mlおよび塩化メチレン10mlの混合物を、氷浴上で5分間かけて滴下し、20分間攪拌する。
15 さらにこの混合物を室温で40分間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、水層を塩化メチレンで抽出する。有機層を洗浄、乾燥後、真空濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル=1:1)で
20 分離し、さらに塩化メチレン-酢酸エチル-イソプロピルエーテル混液で再結晶して、無色結晶性粉末の4-クロロ-5-[N-(2-ピリミジルメチル)カルバモイル]-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン1.56gを得る。融点: 176~177°C

(6) 上記(2)で得られた2-ブromo-4-(2-(3-(4-メトキシ-3-クロロベンジルアミノ)プロピオニルオキシエチル)フェノキシメチル樹脂400mgをN,N-ジメチルアセトアミド3.5mlに懸濁し、トリエチルアミン107μlおよび上記(5)で得られた4-クロロ-5-[N-(2-ピリミジルメチル)カルバモイル]-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン249mgを加えた後、70°Cにて17時間攪拌する。反応した樹脂化合物をろ取し、N,N-ジ

メチルホルムアミド、含水N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフランおよび塩化メチレンにて各々数回洗浄後、減圧乾燥し、4- [N- (4-メトキシ-3-クロロベンジル) -N-[2- (4-樹脂メトキシ-3-プロモフェネチルオキシカルボニル) エチル]アミノ]-5- [N- (2-ピリミジルメチル) カルバモイル] -6-メトキシ-2-メチルチオピリミジンを得る。

(7) 上記(6) で得られた樹脂化合物を塩化メチレン2. 5 mlに懸濁し、 α -クロロ過安息香酸104 mgの塩化メチレン1 ml溶液を加え、室温にて16時間攪拌する。反応した樹脂化合物をろ取し、含水N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、塩化メチレンおよびN, N-ジメチルアセトアミドにて各々数回洗浄し、4- [N- (4-メトキシ-3-クロロベンジル) -N-[2- (4-樹脂メトキシ-3-プロモフェネチルオキシカルボニル) エチル]アミノ]-5- [N- (2-ピリミジルメチル) カルバモイル] -6-メトキシ-2-メチルスルフィニルピリミジンを得る。

(8) 上記(7) で得られた樹脂化合物をN, N-ジメチルアセトアミド2. 5 mlに懸濁し、トリエチルアミン160 μ lおよびL-プロリノール116 mgを加えた後75℃にて14時間加熱攪拌する。反応した樹脂化合物をろ取し、N, N-ジメチルホルムアミド、含水N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフランおよびtert-ブタノール-テトラヒドロフラン(1:9) 混液にて各々数回洗浄し、4- [N- (4-メトキシ-3-クロロベンジル) -N-[2- (4-樹脂メトキシ-3-プロモフェネチルオキシカルボニル) エチル]アミノ]-5- [N- (2-ピリミジルメチル) カルバモイル] -6-メトキシ-2- (2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル) ピリミジンを得る。

(9) 上記(8) で得られた樹脂化合物をtert-ブタノール-テトラヒドロフラン(1:9) 混液に懸濁し、氷冷下tert-ブトキシカリウム214 mgを加え、20分間攪拌する。10%クエン酸水溶液2 mlを加え、樹脂をろ別しテトラヒドロフランにて洗浄し得たろ液に、飽和重層水を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルにて抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル: メタノール=20:20:1) によ

り分離精製し、エタノール-イソプロピルエーテルより結晶化し無色結晶性粉末として4-(4-メトキシ-3-クロロベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)カルバモイル]-6-メトキシ-2-(2-ヒドロキメチル-1-ピロリジニル)ピリミジン28mgを得る。融点：153-154℃

5

実施例348～354

(1) 実施例347(3)および(4)と同様にして、以下の化合物を得る。

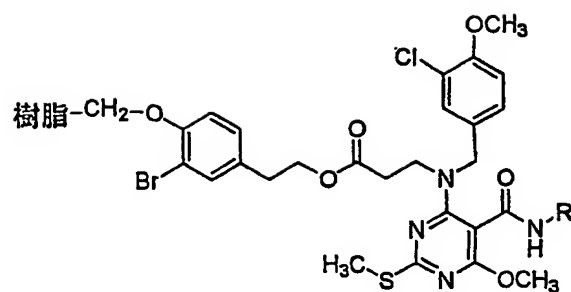


第21表

	R	融点
348-1		120 - 122℃
349-1		133 - 134℃
350-1		195 - 197℃
351-1		155 - 156℃
352-1		155 - 158℃
353-1		193 - 195℃
354-1		109 - 112℃

10

(2) 実施例347(6)と同様にして、上記(1)得た夫々の化合物から以下の化合物を得る。

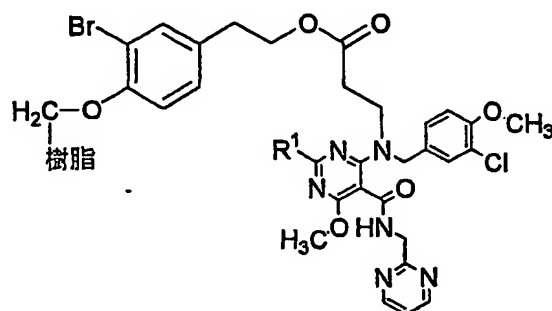


第 2 2 表

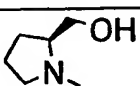
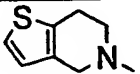
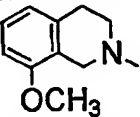
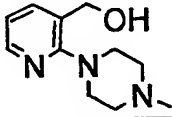
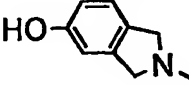
	R
3 4 8 - 2	
3 4 9 - 2	
3 5 0 - 2	
3 5 1 - 2	
3 5 2 - 2	
3 5 3 - 2	
3 5 4 - 2	

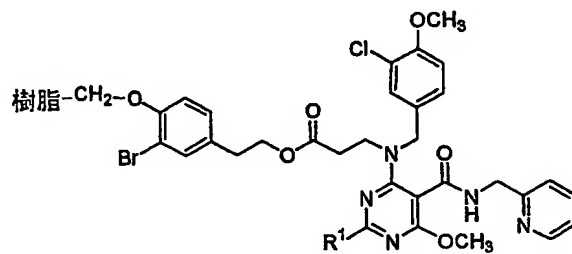
実施例 3 5 5 ~ 3 9 4

- 5 実施例 3 4 7 (6) ~ (8) と同様にして実施例 3 4 7 (5) および上記
(2) で得られた化合物を原料として下記第 2 3 ~ 3 0 表記載の化合物を得る。

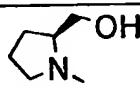
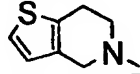
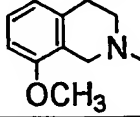
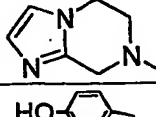
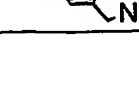


第 2 3 表

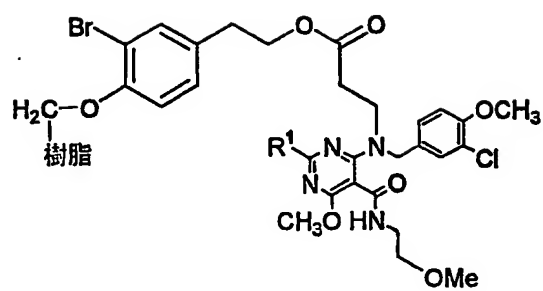
実施例番号	R ¹
3 5 5	
3 5 6	
3 5 7	
3 5 8	
3 5 9	



第 2 4 表

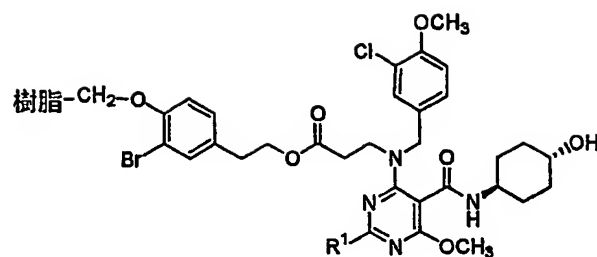
実施例番号	R ¹
3 6 0	
3 6 1	
3 6 2	
3 6 3	
3 6 4	

161



第 2 5 表

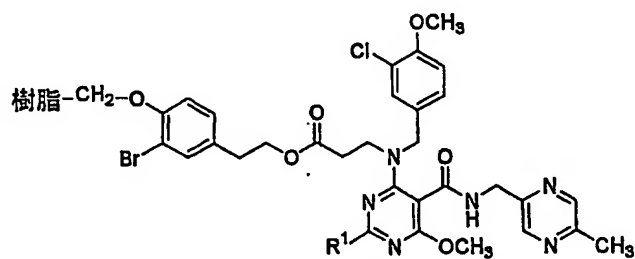
実施例番号	R ¹
3 6 5	
3 6 6	
3 6 7	
3 6 8	
3 6 9	



第26表

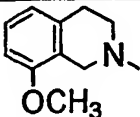
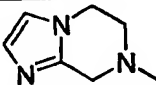

実施例番号	R ¹
370	
371	
372	
373	
374	

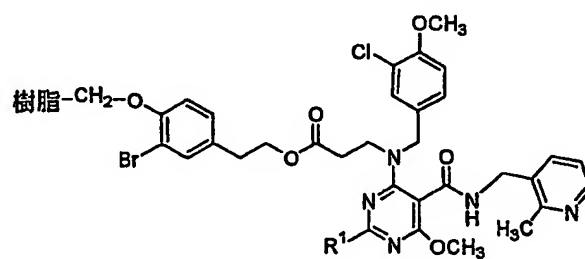
5



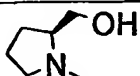
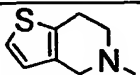
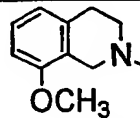
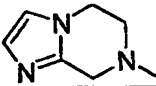
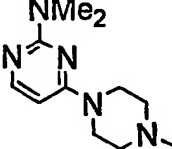
第27表

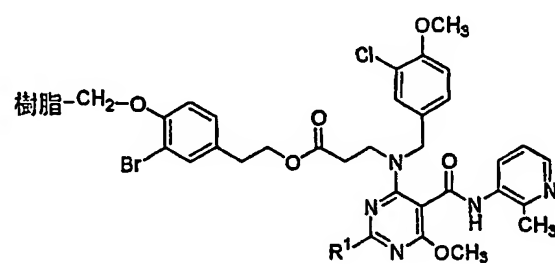
実施例番号	R ¹
375	
376	

377	
378	
379	

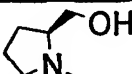
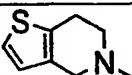
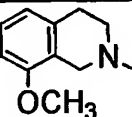
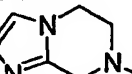
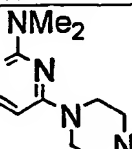


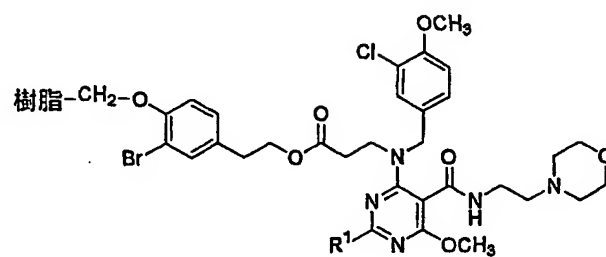
第28表

実施例番号	R ¹
380	
381	
382	
383	
384	

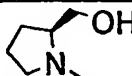
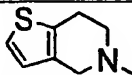
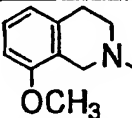
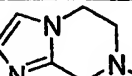
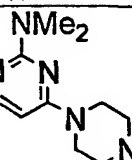


第29表

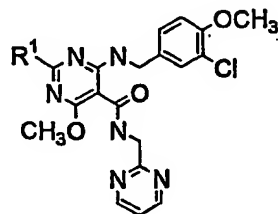
実施例番号	R ¹
385	
386	
387	
388	
389	



第30表

実施例番号	R ¹
390	
391	
392	
393	
394	

実施例 347 (9) と同様にして実施例 347 (5) および上記実施例 355
 ～394 で得た化合物から樹脂を除去して第 31～39 表記載の化合物を得る。



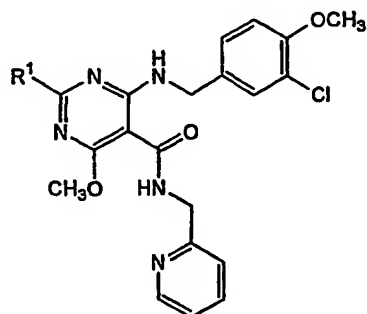
第 31 表

実施例番号	R ¹	物理恒数等
395		融点 : 153–154°C APCI-MS (m/z) : 514 (M+H) ⁺
396		融点 : 152–155°C APCI-MS (m/z) : 552 (M+H) ⁺
397		融点 : 169–172°C APCI-MS (m/z) : 576 (M+H) ⁺
398		泡状物 APCI-MS (m/z) : 606 (M+H) ⁺

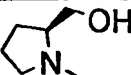
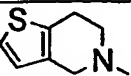
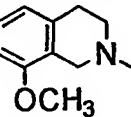

5

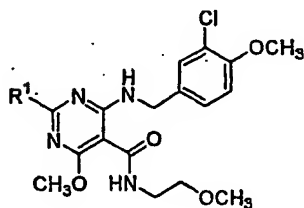
第 32 表

実施例番号	生成物	物理恒数等
399		融点 : 186–188°C APCI-MS (m/z) : 456 (M+H) ⁺



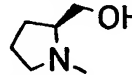
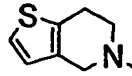
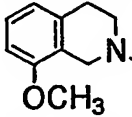
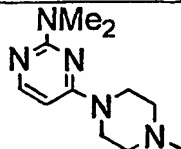
第 3 3 表

実施例番号	R ¹	物理恒数等
400		泡状物 APCI-MS (m/z): 513 (M+H) ⁺
401		融点: 153-155°C APCI-MS (m/z): 551 (M+H) ⁺
402		融点: 137-139°C APCI-MS (m/z): 575 (M+H) ⁺
403	 の混合物	融点: 198-201°C APCI-MS (m/z): 547 (M+H) ⁺

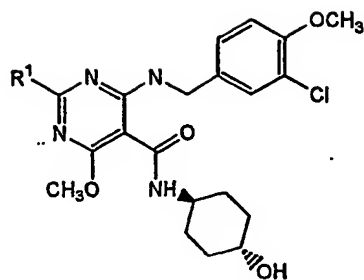


5

第 3 4 表

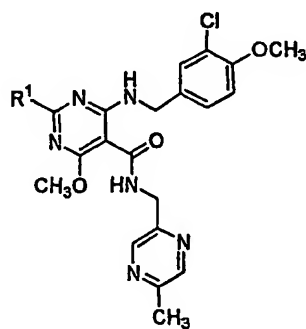
実施例番号	R ¹	物理恒数等
404		油状物 APCI-MS (m/z): 480 (M+H) ⁺
405		油状物 APCI-MS (m/z): 518 (M+H) ⁺
406		融点: 93-96°C APCI-MS (m/z): 542 (M+H) ⁺
407	HO—	融点: 216-218°C APCI-MS (m/z): 397 (M+H) ⁺
408		融点: 71-73°C APCI-MS (m/z): 586 (M+H) ⁺

167



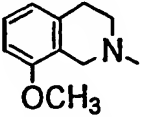
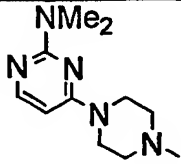
第 3 5 表

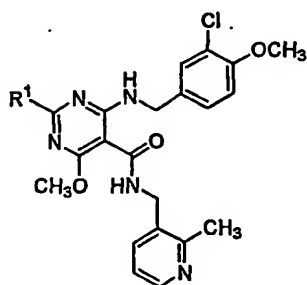
実施例番号	R ¹	物理恒数等
4 0 9		泡状物 APCI-MS (m/z): 520 (M+H) ⁺
4 1 0		油状物 APCI-MS (m/z): 558 (M+H) ⁺
4 1 1		泡状物 APCI-MS (m/z): 582 (M+H) ⁺
4 1 2	nBuO—	油状物 APCI-MS (m/z): 493 (M+H) ⁺
4 1 3		油状物 APCI-MS (m/z): 626 (M+H) ⁺
4 1 4	HO—	融点: 216-218°C APCI-MS (m/z): 437 (M+H) ⁺



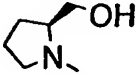
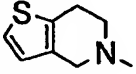
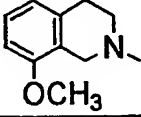

第 3 6 表

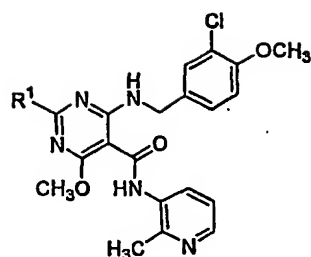
実施例番号	R ¹	物理恒数等
4 1 5		泡状物 APCI-MS (m/z): 528 (M+H) ⁺
4 1 6		融点: 140-142°C APCI-MS (m/z): 566 (M+H) ⁺

4 1 7		融点 : 163-165°C APCI-MS (m/z) : 590 (M+H) ⁺
4 1 8	<i>n</i> BuO—	融点 : . 98-101°C APCI-MS (m/z) : 501 (M+H) ⁺
4 1 9		融点 : . 193-194°C APCI-MS (m/z) : 634 (M+H) ⁺



第 3 7 表

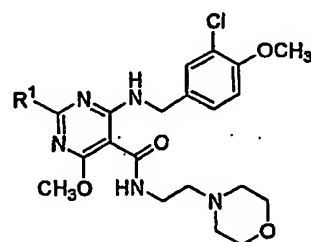
実施例番号	R ¹	物理恒数等
4 2 0		泡状物 APCI-MS (m/z) : 527 (M+H) ⁺
4 2 1		融点 : . 172-173°C APCI-MS (m/z) : 565 (M+H) ⁺
4 2 2		融点 : . 86-88°C APCI-MS (m/z) : 589 (M+H) ⁺
4 2 3	CH ₃ S—	融点 : . 160-162°C APCI-MS (m/z) : 474 (M+H) ⁺
4 2 4		融点 : . 182-184°C APCI-MS (m/z) : 633 (M+H) ⁺



第 3 8 表

実施例番号	R ¹	物理恒数等
4 2 5		泡状物APCI-MS(m/z): 513 (M+H) ⁺
4 2 6		泡状物APCI-MS(m/z): 551 (M+H) ⁺
4 2 7		APCI-MS(m/z): 575 (M+H) ⁺ 融点: 187-192°C
4 2 8		泡状物APCI-MS(m/z): 535 (M+H) ⁺
4 2 9		泡状物APCI-MS(m/z): 619 (M+H) ⁺

5



第 3 9 表

実施例番号	R ¹	物理恒数等
4 3 0		油状物 APCI-MS(m/z): 535 (M+H) ⁺
4 3 1		油状物 APCI-MS(m/z): 573 (M+H) ⁺
4 3 2		油状物 APCI-MS(m/z): 597 (M+H) ⁺

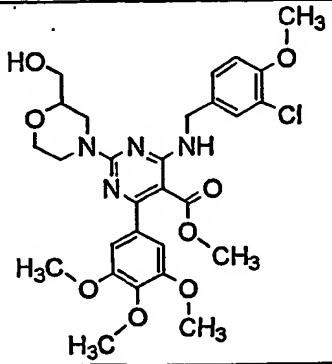
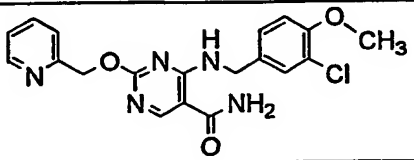
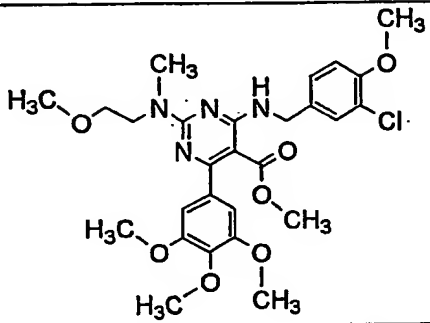
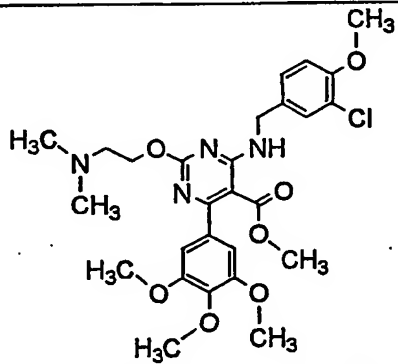
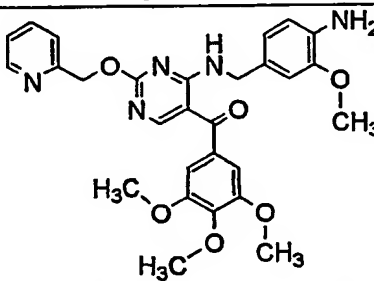
実施例 433～482

前記いずれかと同様にして、下記第15表記載の化合物を得る。

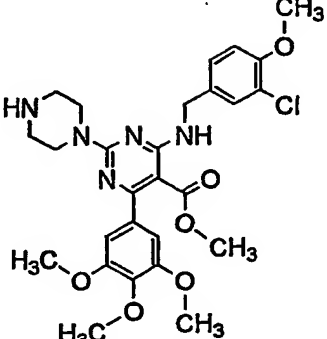

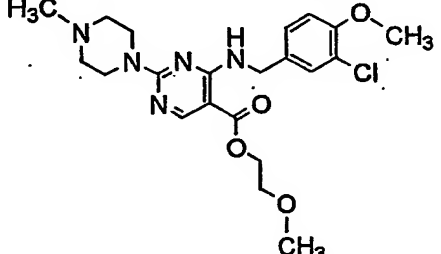
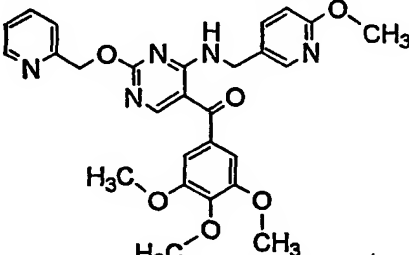
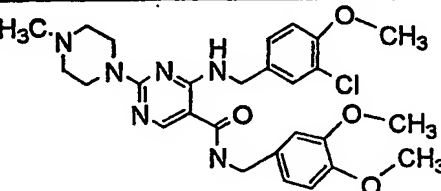
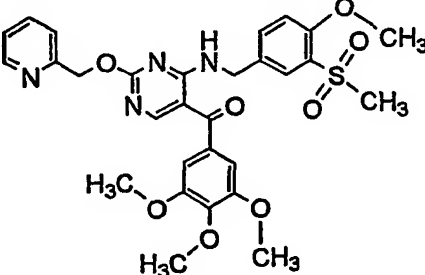
第15表(その1)

実施例番号	構造式	物理恒数等
433		M. p. : 158-162°C
434		M. p. : 132-133°C
435		M. p. : 136-138°C
436		M. p. : 98-100°C
437		M. p. : 169-171°C

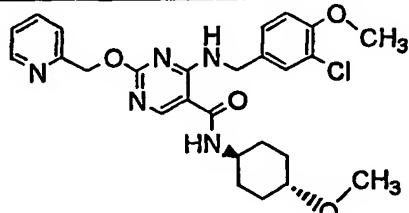
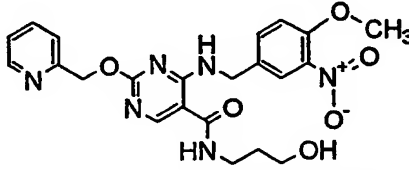
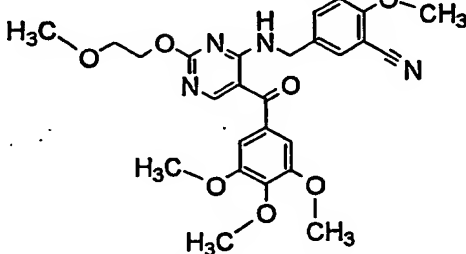
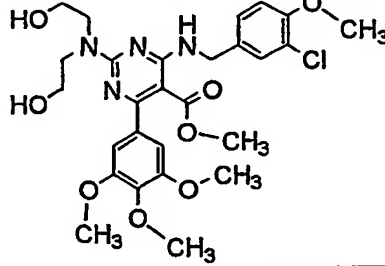
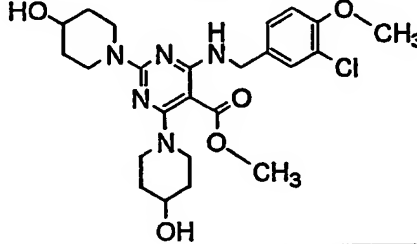
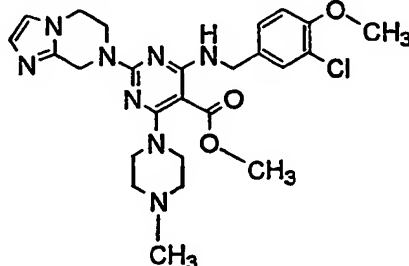
第15表(その2)

実施例番号	構造式	物理恒数等
438		泡状物 MS (m/z) : 589 (M+H) ⁺
439		M. p. : 208-209°C
440		泡状物 MS (m/z) : 561 (M+H) ⁺
441		泡状物 MS (m/z) : 561 (M+H) ⁺
442		M. p. : 146-148°C

第15表(その3)

実施例番号	構造式	物理恒数等
443		M. p. : 153-155°C
444		M. p. : 136.5-137.5°C
445		M. p. : 112.5-113°C
446		M. p. : 42-45°C
447		D. c. : 90-130°C
448		アモルファス状 MS(m/z) : 595 (M+H) ⁺

第15表(その4)

実施例番号	構造式	物理恒数等
449		M. p. : 139-140°C
450		M. p. : 142-145°C
451		M. p. : 149-150°C
452		D. c. : 86-90°C
453		粉末状 MS (m/z) : 506 (M+H) ⁺
454		油状物 MS (m/z) : 527 (M+H) ⁺

第 1 5 表(その 5)

実施例番号	構造式	物理恒数等
4 5 5		粉末状 MS (m/z) : 542 (M+H) ⁺
4 5 6		M. p. : 185-188°C
4 5 7		泡状物 MS (m/z) : 437 (M+H) ⁺
4 5 8		粉末状 MS (m/z) : 528 (M+H) ⁺
4 5 9		M. p. : 158-160°C
4 6 0		塩酸塩 粉末状 MS (m/z) : 484 (M+H) ⁺

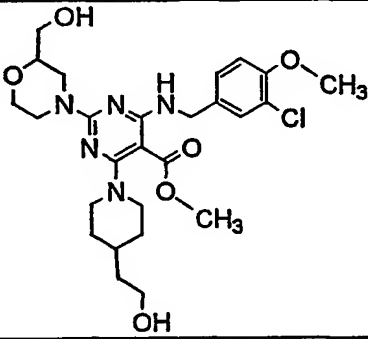
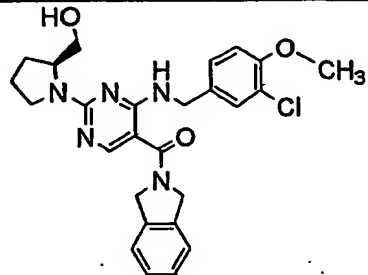
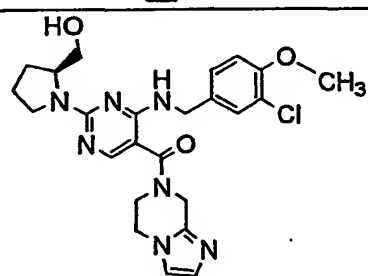
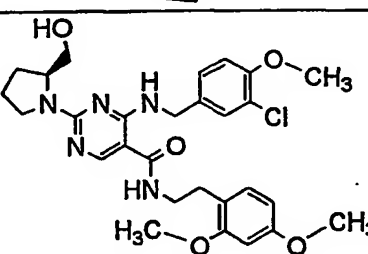
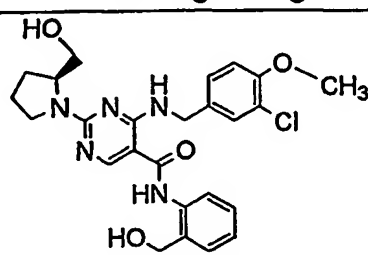
第15表(その6)

実施例番号	構造式	物理恒数等
461		粉末状 MS (m/z): 462 (M+H) ⁺
462		M. p. : 191-193°C
463		M. p. : 152.5-154.5°C
464		M. p. : 155-157°C
465		M. p. : 146-147°C
466		MS (m/z): 528 (M+H) ⁺ M. p. : 97°C

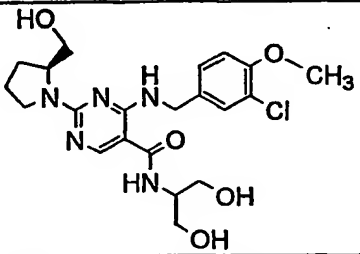
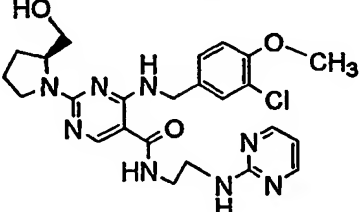
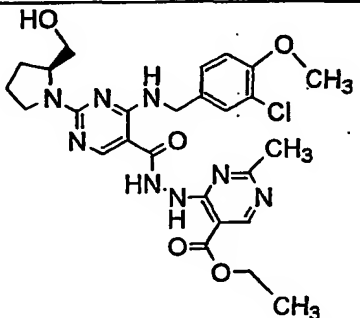
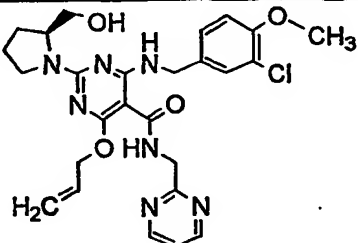
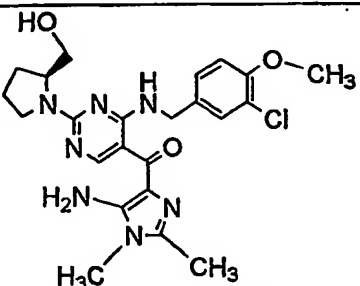
第15表(その7)

実施例番号	構造式	物理恒数等
467		泡状物 MS(m/z): 506 (M+H) ⁺
468		泡状物 MS(m/z): 548 (M+H) ⁺
469		M. p.: 214-215°C
470		泡状物 MS(m/z): 544 (M+H) ⁺
471		M. p.: 176-182°C
472		泡状物 MS(m/z): 508 (M+H) ⁺

第15表(その8)

実施例番号	構造式	物理恒数等
473		泡状物 MS (m/z): 548 (M+H) ⁺
474		粉末状 MS (m/z): 494 (M+H) ⁺
475		粉末状 MS (m/z): 498 (M+H) ⁺
476		粉末状 MS (m/z): 556 (M+H) ⁺
477		粉末状 MS (m/z): 498 (M+H) ⁺

第15表(その9)

実施例番号	構造式	物理恒数等
478		M. p. : 184-185°C
479		M. p. : 146-148°C
480		M. p. : 208-209°C
481		M. p. : 123-126°C
482		粉末状 MS (m/z) : 486 (M+H) ⁺

参考例

(1) SL-オートクレープに2-シアノピリミジン80 gのエタノール400 ml溶液を加え、次いで10% Pd-C 48 gのエタノール懸濁液と15% アンモニア/エタノール(アンモニア224 g、1.6リットル)を加える。水素圧3気圧で3回置換したのち、水素圧7気圧で5時間反応後、活性炭40 gプレコート下にろ過し、エタノールで洗浄する。ろ液から溶媒を常圧留去後、残渣にエタノールを加え、次いでマレイン酸97.2 gを少しずつ加える。マレイン酸を投入後1時間攪拌し、さらに酢酸エチル800 mlを約20分間かけて滴下する。30℃まで徐冷し、さらに氷冷下で30分間攪拌する。析出する結晶をろ取し、エタノール-酢酸エチル(1:2)の混合溶液160 mlで洗浄して、2-アミノメチルピリミジン・マレイン酸塩114.6 g(収率67%)を得る。

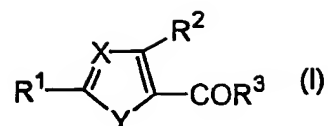
(2) 2リットル-4頸コルベンに2-アミノメチルピリミジン・マレイン酸塩70 gとエタノール280 mlを加え懸濁する。予め調製した塩化水素-エタノール溶液69.6 gを10分間かけて滴下し、70℃で2時間攪拌する。反応終了後、60℃で酢酸エチル560 mlを滴下し、次いで30℃まで徐冷する。さらに、氷冷下30分間攪拌し、結晶をろ取、冷却したエタノール-酢酸エチル(1:2)の混合溶液140 mlで洗浄し、乾燥して、2-アミノメチルピリミジン・塩酸塩43.1 gを粉末状結晶として得る。融点: 207~210℃(分解) 産業上の利用の可能性

本発明の目的化合物(I)およびその薬理的に許容し得る塩は、優れた選択的PDE V阻害作用を有するので、cGMP系シグナル伝達の機能障害に起因する各種疾患(例えば、慢性および急性心不全、狭心症、陰茎勃起不全、高血圧症、肺高血圧症、糖尿病性胃不全麻痺、心筋梗塞、女性性機能不全、前立腺肥大、喘息、下痢、便秘、アラカシア等の予防・治療剤として有用な医薬化合物である。

また、本発明の目的化合物(I)およびその薬理的に許容し得る塩は副作用をほとんど示さず、選択的に所期の効果を得ると共に、低毒性であり、医薬として高い安全性を示すという優れた特性を有する。

請求の範囲

1. 一般式(I):



5 (式中、Xは、式： $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ 、

Yは、式： $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{C}$

H-、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $\begin{array}{c} -\text{C}=\text{N}- \\ | \\ \text{R}^5 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{C}=\text{C}- \\ | \\ \text{R}^6 \end{array}$ 、または
 $\begin{array}{c} -\text{N}=\text{C}- \\ | \\ \text{R}^7 \end{array}$ 、

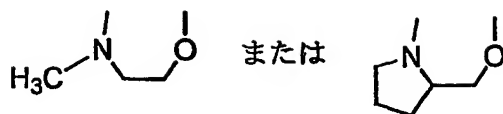
10 R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基、

R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式
 15 基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置換アミノ基、

R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基、
 20

R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、または置換されていてもよいアミノ基を表し、

また、 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 は、 R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい、但し、

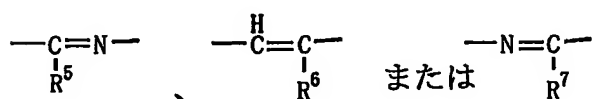
- Xが、式： $=\text{N}-$ であり、Yが、式： $-\text{CH}=\text{N}-$ または $-\text{N}=\text{CH}-$ であり、
 R²が、置換されていてもよいアリール基で置換されたメチル基でモノ置換され
 たアミノ基であり、そしてR³が、置換されていてもよい低級アルキル基、置換
 されていてもよい含窒素複素環式基置換低級アルキル基でモノ置換されたアミノ
 基、置換されていてもよい含窒素複素環式基でモノ置換されたアミノ基、または
 置換されていてもよいシクロ低級アルキル基でモノ置換されたアミノ基である場
 合は、

- R¹は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミ
 ノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、
 またはシアノ基を表す。)

で示される環状化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

2. Xは、式： $=\text{N}-$ であり、

- Yが、式： $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、
 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、



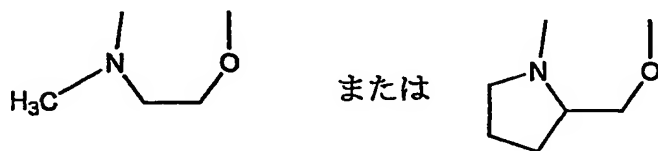
であり、

- R¹は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミ
 ノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素
 環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、
 R²は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキル
 アミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含
 窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基
 で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置
 換アミノ基であり、

R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

5 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基または置換されていてもよいアミノ基であり、

また、 R^4 、 R^5 、 R^6 、または R^7 は、 R^3 と互いに結合し、式：



10 で表されるラクトン環を形成していてもよく、但し、

Xが、式： $=N-$ であり、

Yが、式： $-CH=N-$ または $N=CH-$ であり、

R^2 が、置換されていてもよいアリール基で置換されたメチル基でモノ置換されたアミノ基であり、

15 R^3 が、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換低級アルキル基でモノ置換されたアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基でモノ置換されたアミノ基または置換されていてもよいシクロアルキル基でモノ置換されたアミノ基である場合は、

20 R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基である、請求項1記載の化合物。

3. Xは、式： $=CH-$ または $=N-$ を表し、

Yは、式： $-NH-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-S-$ または $-O-$ を表し、

25 R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

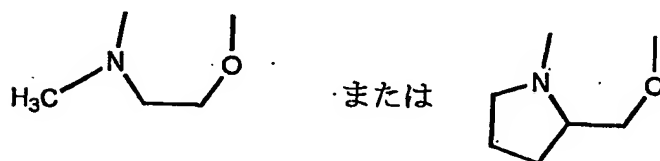
R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキル

アミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置換アミノ基であり、

5 R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

10 R^4 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基または置換されていてもよいアミノ基であり、

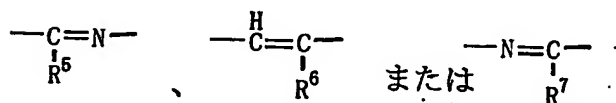
また、 R^4 は、 R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい、請求項1記載の化合物。

15 4. X は、式： $=N-$ であり、

Y は、式： $-N=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、



であり、

20 R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置

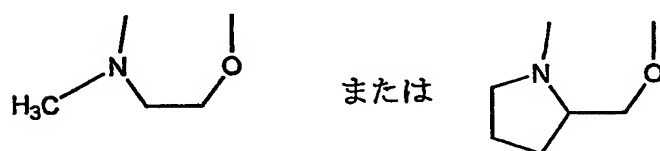
25

換アミノ基であり、

R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

R^5 、 R^6 または R^7 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基または置換されていてもよいアミノ基であり、

また、 R^5 、 R^6 、または R^7 は、 R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい、請求項1記載の化合物。

5. Xは、式： $=N-$ であり、

Yは、式： $-CH=N-$ または $-N=CH-$ であり、

R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置換アミノ基であり、

R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

但し、

R^2 が、置換されていてもよいアリール基で置換されたメチル基でモノ置換され

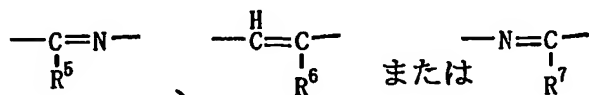
たアミノ基であり、

R^3 が、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換低級アルキル基でモノ置換されたアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基でモノ置換されたアミノ基または置換されていてもよいシクロアルキル基でモノ置換されたアミノ基である場合は、

R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基である、請求項1記載の化合物。

6. Xは、式： $=CH-$ を表し、

Yが、式： $-CH=N-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-N=N-$ 、



であり、

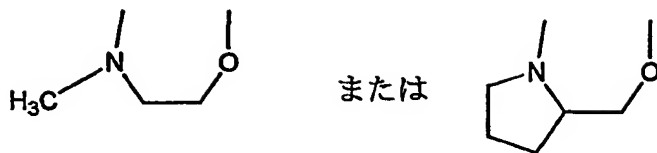
R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置換アミノ基であり、

R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

R^5 、 R^6 または R^7 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基または置換されていてもよいアミノ基であり、

また、 R^5 、 R^6 、または R^7 は、 R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい、請求項1記載の化合物。

7. Xは、式： $=C-$ であり、

Yは、式： $-CH=CH-$ であり、

5 R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含
 10 窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置換アミノ基であり、

R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコ
 15 キシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基である、請求項1記載の化合物。

8. R^1 が

(1) シクロ低級アルキル基、水酸基、保護されていてもよい低級アルキルアミ
 20 ノ基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシフェニル基、水酸基置換低級アルキルフェニル基、フリル基、ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、水酸基置換低級アルキルピリジル基、低級アルキルピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基およびモルホリニル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アル
 25 コキシ基、

(2) 水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ピリジル基、低級アルキルアミノ基、シアノ基、低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子で置換され

ていてもよいフェニル基および水酸基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、

(3) インダニルアミノ基、

5 (4) 水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリミジニル基、ホルミル基、メシル基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルカノイル基およびカルバモイル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

10 (5) ピリジル基で置換されていてもよい水酸基、または

(6) シアノ基、

R^2 が

(1) 低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ホルミルアミノ基、水酸基、低級アルコキシピリジル基、低級アルキルアミノ基、
15 ニトロ基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、低級アルキレンジオキシ基、シアノ基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基および低級アルキルスルフィニル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルキルアミノ基、

(2) 低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる1～
20 4個の基で置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、

(3) ピリジル基で置換された低級アルコキシ基、

(4) インドリル基、ピリミジニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、低級アルキルピリミジニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基またはジヒドロベンゾイミダゾリル基で置換された低級アルキルアミノ基、

25 (5) インダニルアミノ基、

R^3 が

(1) 低級アルコキシ基および低級アルキルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいアリール基または1～2個の低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいアリール基、

(2) 低級アルキル基、水酸基、アミノ基、クロロスルフィニルオキシ基および
ピペリジルオキシスルフィニルオキシ基から選ばれる同一または異なる 1～4 個
の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

5 (3) モルホリニル基およびジ低級アルコキシホスホリル基から選ばれる同一ま
たは異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、

(4) ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルキル
アミノ基、ピラジニル基、フェニル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、
ピリミジニル基置換オキシ基、ピリジル基置換オキシ基、ピリミジニル基置換低
級アルコキシ基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、N-低級アル
10 キル-N-ピリミジニルアミノ基、低級アルキルジオキソラニル基、低級アルコ
キシ低級アルコキシ基、ピリジルカルボニルアミノ基、水酸基、および低級アル
キルピペリジル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換された低級
アルコキシ基、

(5) 水酸基で置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、

15 (6) ピリミジニル基、低級アルキル基およびシアノ基置換低級アルキル基から
選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいピペリジル基置
換水酸基、または

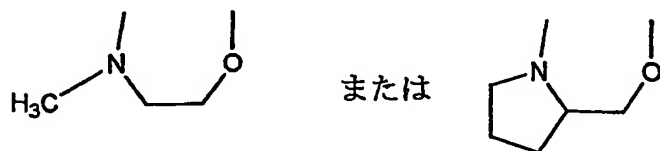
(7)

(i) 低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

20 (i i) シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ基および/または
ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、カルバモイル基、低級アル
キルアミノ基、ピリジル基、低級アルキルピリジル基、低級アルコキシピリジル
基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基、モルホリニル基、低級ア
ルキルモルホリニル基、水酸基置換低級アルキルモルホリニル基、シアノ低級ア
25 ルキルモルホリニル基、水酸基置換ピペリジル基、オキソ基置換ピペラジニル基、
低級アルキルピペラジニル基、低級アルキルスルホニルピペラジニル基、ピロリ
ジニル基、低級アルキルピロリジニル基、低級アルキルピラジニル基、テトラヒ
ドロフラニル基、低級アルコキシピリジルアミノ基およびピリミジニルアミノ基
から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルキ

ル基、

- (i i i) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、
 (i v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、
 (v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基、
 5 (v i) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、
 (v i i) モルホリニル基、
 (v i i i) 低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、水酸基置換低級アルカノイル基、ホルミル基、
 低級アルコキシ低級アルカノイル基および低級アルキルアミノ低級アルカノイル
 10 基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいピペリジ
 ル基、
 (i x) 保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基およびピリミジニル基
 置換オキシ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよ
 いシクロ低級アルキル基、および
 15 (x) 低級アルキル基および低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよ
 いピリミジニルアミノ基、
 から選ばれる同一または異なる1～2個の基で置換されていてもよいアミノ基、
 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 が、
 (1) 低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、
 20 (2) 水酸基、低級アルキル基または水酸基置換低級アルキル基で置換されて
 いてもよい含窒素複素環式基、
 (3) 低級アルコキシ基、
 (4) 含窒素複素環式基置換低級アルキル基、水酸基置換シクロ低級アルキル
 基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、
 25 (5) R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい、請求項1～7のいずれかに記載の

化合物。

9. Xは、式： $=N-$ 、

Yは、式： $-S-$ 、

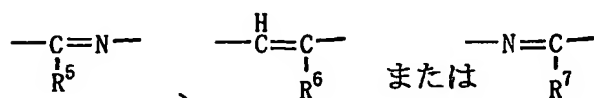
R^1 は、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピロリジニル基、

5 R^2 は、低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる1～2個の基で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、

R^3 は、低級アルコキシ基、またはピリミジニル基置換低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、である請求項3記載の化合物。

10 10. Xは、式： $=N-$ であり、

Yは、式： $-N=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、



であり、

R^1 は、(1) 低級アルキルアミノ基またはピリジル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(2) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいアミノ基、(3) 水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、または低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリミジニル基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、または(4) ピリジル基で置換されていてもよい水酸基、

15 20

R^2 は、低級アルコキシ基および/またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基であり、

R^3 は、(1) フェニル基で置換された低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、または(2) (i) 低級アルコキシ基、ピリジル基、低級アルキルピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基、モルホリニル基および低級アルキルピラジニル基から選ばれる同一または異なる基で置換されていてもよい低級アルキル基、(ii) 低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、または(iii) 水酸基で置換されていてもよいシクロ低級

25

アルキル基、で置換されていてもよいアミノ基であり、

R^5 、 R^6 または R^7 は、

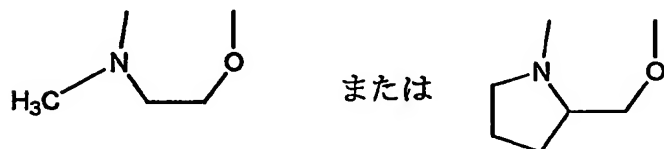
(1) 低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、

(2) 水酸基、低級アルキル基または水酸基置換低級アルキル基で置換されて
5 いてもよい含窒素複素環式基、

(3) 低級アルコキシ基、

(4) 含窒素複素環式基置換低級アルキル基、水酸基置換シクロ低級アルキル
基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、

(5) R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい、請求項4記載の化合物。

11. Xは、式： $=N-$ 、

Yは、式： $-CH=N-$ または $-N=CH-$ 、

R^1 は

15 (1) シクロ低級アルキル基、水酸基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシフェニル基、水酸基置換低級アルキルフェニル基、フリル基、ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、水酸基置換低級アルキルピリジル基、低級アルキルピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジ
20 ニル基およびモルホリニル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

(2) 水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ピリジル基、低級アルキルアミノ基、シアノ基、低級アルコキシ基および/またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基および水酸基置換低級アルキル基から選ばれる同一または
25 は異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、

(3) インダニルアミノ基、

(4) 水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、

オキソ基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリミジニル基、ホルミル基、メシル基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルカノイル基およびカルバモイル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

5

(5) シアノ基、または

(6) ピリジル基で置換されていてもよい水酸基、

R^2 は

(1) 低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ホルミルアミノ基、水酸基、低級アルコキシピリジル基、低級アルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、低級アルキレンジオキシ基、シアノ基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基および低級アルキルスルフィニル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルキルアミノ基、

10

(2) インドリル基、ピリミジニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、低級アルキルピリミジニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基またはジヒドロベンゾイミダゾリル基で置換された低級アルキルアミノ基、

15

(3) インダニルアミノ基、

(4) 低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、

20

(5) ピリジル基で置換された低級アルコキシ基、

R^3 は

(1) 低級アルコキシ基および低級アルキルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいアリール基または1～2個の低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいアリール基、

25

(2) 低級アルキル基、水酸基、アミノ基、クロロスルフィニルオキシ基およびピペリジルオキシスルフィニルオキシ基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

(3) モルホリニル基およびジ低級アルコキシホスホリル基から選ばれる同一ま

たは異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、

(4) ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルキルアミノ基、ピラジニル基、フェニル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、
5 ピリミジニル基置換オキシ基、ピリジル基置換オキシ基、ピリミジニル基置換低級アルコキシ基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、N-低級アルキル-N-ピリミジニルアミノ基、低級アルキルジオキソラニル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ピリジルカルボニルアミノ基、水酸基、および低級アルキルピペリジル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換された低級アルコキシ基、

10 (5) 水酸基で置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、

(6) ピリミジニル基、低級アルキル基およびシアノ基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいピペリジル基置換水酸基、または

(7)

15 (i) 低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

(i i) シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ基および/またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノ基、ピリジル基、低級アルキルピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、水酸基置換低級アルキルモルホリニル基、シアノ低級アルキルモルホリニル基、水酸基置換ピペリジル基、オキソ基置換ピペラジニル基、低級アルキルピペラジニル基、低級アルキルスルホニルピペラジニル基、ピロリジニル基、低級アルキルピロリジニル基、低級アルキルピラジニル基、テトラヒドロフラニル基、低級アルコキシピリジルアミノ基およびピリミジニルアミノ基
20 から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、

(i i i) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、

(i v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、

(v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基、

(v i) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、

(v i i) モルホリニル基、

- (v i i i) 低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、水酸基置換低級アルカノイル基、ホルミル基、
5 低級アルコキシ低級アルカノイル基および低級アルキルアミノ低級アルカノイル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいピペリジ
ル基、および

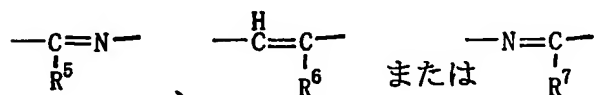
- (i x) 保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基およびピリミジニル基
10 置換オキシ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよ
いシクロ低級アルキル基、

(x) 低級アルキル基および低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよ
いピリミジニルアミノ基、

から選ばれる同一または異なる1～2個の基で置換されていてもよいアミノ基、
である、請求項5記載の化合物。

- 15 12. Xは、式： =CH- を表し、

Yは、式： -CH=N- 、 -N=CH- 、 -N=N- 、



であり、

R^1 は、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピロリジニル基、

- 20 R^2 は、低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる1
～2個の基で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい低級アル
キルアミノ基、

- R^3 は、(1) 低級アルコキシ基、(2) ピリミジニル基またはモルホリニル基
で置換されていてもよい低級アルキル基、または(3) 水酸基で置換されてい
25 てよいシクロ低級アルキル基、で置換されていてもよいアミノ基である、請求項
6記載の化合物。

13. Xは、式： =C- であり、

Yは、式： -CH=CH- であり、

R¹は、ピリジル基置換低級アルコキシ基または水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピロリジニル基、

5 R²が、低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる1～2個の基で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、

R³は、(1) 低級アルコキシ基、または、(2) ピリミジニル基またはモルホリニル基で置換されていてもよい低級アルキル基である、請求項7記載の化合物。

10 14. R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶またはR⁷上のアリール基が単環、二環または三環式の6～14員アリール基（一部が飽和していてもよい）、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶またはR⁷上の含窒素複素環式基が単環または二環式の5～14員の含窒素複素環式基である、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物。

15 15. R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶またはR⁷上の単環、二環または三環式の6～14員アリール基（一部が飽和していてもよい）がフェニル基、ナフチル基、インデニル基、またはインダニル基である、請求項14項に記載の化合物。

20 16. R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶またはR⁷上の単環または二環式の5～14員の含窒素複素環式基が、ピリジル基、ピリミジニル基、イミダゾリル基、ピペリジル基、ピラゾリル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基、ジヒドロイソインドリル基、テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジル基、テトラヒドロイソキノリル基、ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-b] ピリジル基、ナフチリジル基、ピラゾ [3, 4-d] ピリジル基、テトラヒドロピリジル基、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジル基、オクタヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジニル基、チアゾロ [4, 5-d] ピリジル基、イミダゾ [4, 5-d] ピリジル基、パーヒドロジアゼピニル基、パーヒドロピペラジノ [3, 4-c] ピペラジニル基、テトラヒドロイソオキサゾロ [4, 5-c] ピリジル基、ヘキサヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジル基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジル基、ヘキサヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジニル基、オクタヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジニル基、テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジル基、イミダゾ [4, 5-b] ピリジル基、ホモピペラジニル基、パーヒドロピラジノ [1, 2-a] ピラジニル基、テトラヒドロ

ピリド [4, 3-d] ピリミジニル基、テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジル基、テトラヒドロナフチリジル基、である請求項 14 記載の化合物。

- 5 17. 請求項 1-16 項のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分として含有する医薬組成物。
18. 請求項 1-16 項のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容し得る塩の有効量を陰茎勃起不全の患者に投与する、陰茎勃起不全の治療方法。
19. 請求項 1-16 項のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容し得る塩の有効量を肺高血圧症の患者に投与する、肺高血圧症の治療方法。
- 10 20. 請求項 1-16 項のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容し得る塩の有効量を糖尿病性腎不全麻痺の患者に投与する、糖尿病性胃不全麻痺の治療方法。
21. 請求項 1-16 項のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容し得る塩の、陰茎勃起不全の患者の治療への使用。
- 15 22. 請求項 1-16 項のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容し得る塩の、肺高血圧症の患者の治療への使用。
23. 請求項 1-16 項のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容し得る塩の、糖尿病性腎不全麻痺の患者の治療への使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D239/42, C07D401/12, C07D403/12, C07D413/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D405/14, C07D413/14, C07D498/04 105, C07D471/04 107, C07D471/04 118, C07D513/04, 343

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D239/42, C07D401/12, C07D403/12, C07D413/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D405/14, C07D413/14, C07D498/04 105, C07D471/04 107, C07D471/04 118, C07D513/04, 343

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 96/22991, A (ABBOTT LABORATORIES), 01 August, 1996 (01.08.96), Example 50B (Furthermore, "aminomethyl" of Methyl 2-aminomethyl-4-methoxy benzoate is considered to be written out of context, and should be replaced with "methylamino" according to the context.) & JP11-501616, A	1, 7, 8
X	Van Aardt, Theunis G.; Van Rensburg, Hendrik; Ferreira, Daneel, Direct synthesis of pterocarpanes via aldol condensation of phenylacetates with benzaldehydes, Tetrahedron (1999), 55 (40), 11773-11786, compound No. 6	1, 7, 8 14, 15
X	US, 3560624, A (MERCK & CO.), 02 February, 1971 (02.02.71), Claims & US, 3758561, A	1, 7
X	JP, 50-95273, A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 29 July, 1975 (29.07.75), page 2, lower right column, 4 th line from the bottom	1, 7, 8 14, 15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 April, 2001 (11.04.01)

Date of mailing of the international search report
24 April, 2001 (24.04.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02034

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	(Family: none)	
X	JP, 2000-26294, A (SANKYO COMPANY, LIMITED), 25 January, 2000 (25.01.00), page 41, compound XXXVII, XXXX; page 60, reference example (16b); page 61, reference example (17a); page 62, reference example (18a) (Family: none)	1, 7, 8 14, 15
X	Chan, Rebecca L.; Bruice, Thomas C., The chemistry of an electron-deficient 5-deazaflavin.8- Cyano-10- methyl -5- deazaisoalloxazine, J. Am. Chem. Soc. (1977), 99(20), 6721-30, compound IX	1, 7, 8
X	Kim, Dong Chan; Yoo, Kyung Ho; Kim, Dong Jin; Chung, Bong Young; Park, Sang Woo, Synthesis of new pyrrolidine C-nucleosides via Staudinger-aza-Wittig cyclization of .gamma.-azido ketone, Tetrahedron Lett. (1999), 40(26), 4825-4828, compound 2	1-5, 8 11, 14, 15
X	EP, 103218, A (HOECHST), 21 March, 1984 (21.03.84), Fig. 1; page 1, compound VI; page 17, Table 4 & JP 59-65090, A	1-5, 8 11, 14, 15
P, X	WO, 2000-76980, A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 21 December, 2000 (21.12.00), Claims; page 37, compound in table 8Ex4 (Family: none)	1-5, 8 11, 14, 15, 17
X	Mertes, Mathias P.; Zielinski, James; Pillar, Conrad, Approaches to the synthesis of 1-deazauridine and 2'-deoxy-1-deazauridine, J. Med. Chem. (1967), 10(2), 320-5, compound 16	1, 2, 4, 8, 10, 14, 15
X	Hirai, Kentaro; Sugimoto, Hirohiko; Ishiba, Teruyuki, Heterocyclic cation systems. 14. Synthesis of thieno [3,2-e] [1,4] diazepine, thiazolo [4,5-e] [1,4] diazepine, and s-triazolo [3,4-c] thiazolo [4,5-e] [1,4] diazepine derivatives, J. Org. Chem. (1980), 45(2), 253-60, compound 14a-c	1, 2, 3, 8, 9, 14, 15
A	WO, 95-6648, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 09 March, 1995 (09.03.95), entire description & EP, 668280, A	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02034

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18-23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 18-23 relate to methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☒ Claims Nos.: 1-17
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See extra sheet.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The compounds of the invention do not have any novel common basic skeleton in their chemical structures.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02034

Continuation of A.

C07D487/04 148, C07D471/04 106, C07D471/04 113, C07D487/04 144, C07D471/04
104, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/5377, A61P43/00
111, A61P15/10, A61P9/10, A61P11/00, A61P13/12, A61P3/10

Continuation of B.

C07D487/04 148, C07D471/04 106, C07D471/04 113, C07D487/04 144, C07D471/04
104, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/5377, A61P43/00
111, A61P15/10, A61P9/10, A61P11/00, A61P13/12, A61P3/10

Continuation of Box No. I-2 of continuation of first sheet (1)

A group of inventions of claims 1-16 and the invention of claim 17 relate to compounds of the general formula (I) or pharmaceutical compositions containing the same as the active ingredient. However, these compounds do not have any novel common basic skeleton in their chemical structures, so that one invention cannot be grasped from each of the above claims carrying the compounds.

Additionally, substantial disclosure of the description was made only on a small part of a wide range of compounds included among those described above.

Therefore, the above claims and the description fail to comply with the prescribed requirements to such an extent that a meaningful search could not be carried out.

In this international search report, search was made in the sight of the disclosure of the description only for compounds of the general formula (I) wherein X is =N- and Y is -N=CH- or group (II), accompanied with the citation of prior literature on other compounds, which literature has been found during the searching process.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl' C07D239/42, C07D401/12, C07D403/12, C07D413/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D405/14, C07D413/14, C07D498/04 105, C07D471/04 107, C07D471/04 118, C07D513/04, 343

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl' C07D239/42, C07D401/12, C07D403/12, C07D413/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D405/14, C07D413/14, C07D498/04 105, C07D471/04 107, C07D471/04 118, C07D513/04, 343

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 96/22991, A (ABBOTT LABORATORIES) 1. 8月. 1996 (01. 08. 96) Example50B (なお、Methyl 2-aminomethyl-4-methoxy benzoateの「aminomethyl」は、その前後の反応からみて「methyldamino」の誤記と認められる。) & JP11-501616, A	1, 7, 8
X	Van Aardt, Theunis G.; Van Rensburg, Hendrik; Ferreira, Dane el, Direct synthesis of pterocarpanes via aldol condensation of phenylacetates with benzaldehydes, Tetrahedron (1999), 55 (40), 11773-11786, 化合物6	1, 7, 8 14, 15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの、
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 04. 01

国際調査報告の発送日

24.04.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 3560624, A (MERCK & CO.) 2. 2月. 1971 (02. 02. 71) クレーム & US, 375856 1, A	1, 7
X	JP, 50-95273, A (田辺製薬株式会社) 29. 7月. 1 975 (29. 07. 75) 第2頁右下欄下から4行目 (ファミリ ーなし)	1, 7, 8 14, 15
X	JP, 2000-26294, A (三共株式会社) 25. 1月. 2 000 (25. 01. 00) 第41頁化合物XXXVII及びXXXX、第6 0頁参考例 (16b)、第61頁参考例 (17a)、第62頁参考 例 (18a) (ファミリーなし)	1, 7, 8 14, 15
X	Chan, Rebecca L.; Bruice, Thomas C., The chemistry of an ele ctron-deficient 5-deazaflavin. 8-Cyano-10-methyl-5-deazaal loxazine, J. Am. Chem. Soc. (1977), 99(20), 6721-30, 化合物I X	1, 7, 8
X	Kim, Dong Chan; Yoo, Kyung Ho; Kim, Dong Jin; Chung, Bong Yo ung; Park, Sang Woo, Synthesis of new pyrrolidine C-nucleosid es via Staudinger-aza-Wittig cyclization of .gamma.-azido ke tone, Tetrahedron Lett. (1999), 40(26), 4825-4828, 化合物2	1~5, 8 11, 14, 15
X	EP, 103218, A (HOECHST) 21. 3月. 1984 (21. 03. 84) 図面1/1頁化合物VI、第17頁Tabelle 4 & JP59-65090, A	1~5, 8 11, 14, 15
P, X	WO, 2000-76980, A (山之内製薬株式会社) 21. 1 2月. 2000 (21. 12. 00) 請求の範囲, 第37頁表8E x 4の化合物 (ファミリーなし)	1~5, 8 11, 14, 15, 17
X	Mertes, Mathias P.; Zielinski, James; Pillar, Conrad, Approa ches to the synthesis of 1-deazauridine and 2'-deoxy-1-deaza uridine, J. Med. Chem. (1967), 10(2), 320-5, 化合物16	1, 2, 4, 8, 1 0, 14, 1 5
X	Hirai, Kentaro; Sugimoto, Hirohiko; Ishiba, Teruyuki, Hetero cyclic cation systems. 14. Synthesis of thieno[3,2-e][1,4] diazepine, thiazolo[4,5-e][1,4]diazepine, and s-triazolo[3,4 -c]thiazolo[4,5-e][1,4]diazepine derivatives, J. Org. Chem. (1980), 45(2), 253-60, 化合物14a-c	1, 2, 3, 8, 9, 14, 15
A	WO, 95-6648, A (協和発酵工業株式会社) 9. 3月. 1 995 (09. 03. 95) 文献全体 & EP, 668280, A	1-17

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18-23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲18-23の発明は、治療による人体または動物の体の処置方法に関するものである。

2. ☒ 請求の範囲 1-17 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

別紙参照

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

本願発明化合物は、その化学構造において、新規な基本骨格が共通しているものとはいえない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. の続き

C07D487/04 148, C07D471/04 106, C07D471/04
113, C07D487/04 144, C07D471/04 104, A61K31
/505, A61K31/506, A61K31/5377, A61P43/00 11
1, A61P15/10, A61P9/10, A61P11/00, A61P13/12,
A61P3/10

B. の続き

C07D487/04 148, C07D471/04 106, C07D471/04
113, C07D487/04 144, C07D471/04 104, A61K31
/505, A61K31/506, A61K31/5377, A61P43/00 11
1, A61P15/10, A61P9/10, A61P11/00, A61P13/12,
A61P3/10

第I欄の2. について

請求の範囲1-16及び同17に係る発明は、一般式(I)で表される化合物又はそれを有効成分とする医薬組成物の発明であるが、同化合物は、その化学構造において、新規な基本骨格が共通しているものとはいえないから、このような化合物を記載する上記請求の範囲各項からは、一の発明を明確に把握することができない。

しかも、明細書には、上記化合物に包含される広範な化合物のごく一部の化合物についてしか、実質的な開示がない。

したがって、上記請求の範囲及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

なお、この国際調査報告では、明細書の記載内容に照らし、一般式(I)で表される化合物において、Xが、 $=N-$ で、Yが $-N=CH-$ 又は $=N-\overset{\underset{|}{R'}}{C}-$ である場合のものについて

調査を行った。また、その調査の課程で、上記場合以外の化合物についての先行文献もいくつか発見したので、これも併せて示す。

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 May 2002 (30.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/42248 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07C 43/215,
43/23, 49/84, 65/40, 69/712, 69/767, 205/34, 217/76,
217/94, 225/22, 231/12, 233/60, 235/84, 249/08, 251/24,
255/56, 255/56, 259/18, 259/18, 275/32, 275/32, 311/08,
311/08, 311/29, 311/29, 317/22, 317/22, 323/21, 323/42,
C07D 215/08, 215/20, 215/32, 215/58, 217/02, 271/12,
285/14

(21) International Application Number: PCT/EP01/13605

(22) International Filing Date:
22 November 2001 (22.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0028702.9 24 November 2000 (24.11.2000) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT];
Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BRAIN, Christo-
pher, Thomas [GB/GB]; The Novartis Institute for
Medical Sciences, 5 Gower Place, London WC1E 6BN
(GB). CULSHAW, Andrew, James [GB/GB]; The Novar-
tis Institute for Medical Sciences, 5 Gower Place, London

WC1E 6BN (GB). DZIADULEWICZ, Edward, Karol
[GB/GB]; The Novartis Institute for Medical Sciences, 5
Gower Place, London WC1E 6BN (GB). SCHOPFER,
Ulrich [DE/DE]; Mauerstrasse 4, 79539 Lörrach (DE).

(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate
Intellectual Property, Patent & Trademark Department,
CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/42248 A2

(54) Title: NAPHTHALENE DERIVATIVES

(57) Abstract: The present invention relates to novel naphthalene derivatives of formula (I), wherein R¹, R², R³ and X are as defined in the description, and preparation thereof. The compounds of formula (I) are useful as pharmaceuticals.

Naphthalene derivatives

The present invention relates to novel naphthalene derivatives, to processes for their production, their use as pharmaceuticals and to pharmaceutical compositions comprising them.

More particularly the present invention provides in a first aspect, a compound of formula I



wherein

X is $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-P(O)(OCH_3)-$, $-P(O)(OH)-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-NHC(O)-$, $-CH(OH)-$, $-CH=N-$, $-CH=CH-$, $-CH_2NH-$ or $-C(=NH)-$;

R^1 is aryl or heteroaryl;

R^2 is hydrogen, OR^4 or NR^5R^6 ;

R^4 is C_1 - C_8 alkyl or C_2 - C_8 alkenyl;

R^5 and R^6 independently are hydrogen, C_1 - C_8 alkyl or $C(O)C_1$ - C_8 alkyl; and

R^3 is hydrogen, cyano, heteroaryl, heterocycloalkyl, $C(O)R^7$, OR^8 or NR^9R^{10} ;

R^7 is OH, C_1 - C_4 alkoxy, NH_2 , $NHCH_2C(O)OH$ or aryl;

R^8 is hydrogen, C_1 - C_8 alkyl, $C(O)C_1$ - C_4 alkyl or $C(O)$ -aryl; and

R^9 and R^{10} independently are hydrogen, C_1 - C_8 alkyl or C_2 - C_4 alkenyl;

with the proviso that when X is $-C(O)-$ and R^2 and R^3 are hydrogen or R^2 is H and R^3 is 4-methoxy, R^1 is neither 1-naphthyl nor 4-methoxy-1-naphthyl;

in free base or acid addition salt form.

Aryl or heteroaryl is to be understood to include a six membered ring or a bicycle consisting of two condensed six-membered rings or one six-membered and one five-membered ring, wherein one or more C atoms may be replaced, independently of one another, by an atom selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur. Examples include C_6 - C_{10} aryl, C_1 - C_9 heteroaryl, and C_6 aryl condensed to a five or six membered aliphatic or heteroaliphatic ring, e.g. naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl, phenyl, indolyl, quinoliny, isoquinoliny, 1,2,3,4-tetrahydroquinoliny, benzothiazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, benzoxadiazolyl, benzotriazolyl, indanyl, oxadiazolyl, pyrazolyl, triazolyl and tetrazolyl.

Examples for heterocycloalkyl include piperidinyl, piperazinyl and morpholinyl.

It will be understood that the above defined compounds may bear substituents within their structure, e.g. one or more substituents selected from OH; nitro; halogen; cyano; COOH; C(O)NH₂; C(O)NHNHC(O)CH₃; C(NH₂)=NOH; C₁-C₄alkyl; S-C₁-C₄alkyl; C₁-C₈alkoxy; C₅-C₁₀aryl such as phenyl; C₁-C₄-heteroaryl such as oxadiazolyl; C₁-C₅-N-heterocycloalkyl such as morpholinyl or piperidinyl; C(O)O-C₁-C₄alkyl or NR¹¹R¹² wherein R¹¹ and R¹² independently are hydrogen, C₁-C₄alkyl, C(O)NHOC₁-C₄alkyl, C(O)C₁-C₄alkyl or SO₂-C₁-C₄alkyl; which substituents again may be substituted by a substituent selected from OH; nitro; NH₂; C₁-C₄alkyl; C₁-C₄alkoxy; C₁-C₄alkoxy substituted by OH; C₃-C₆cycloalkyl; N-(C₁-C₄alkyl)₂; phenyl; or morpholinyl.

For example, in the meaning of R¹ aryl or heteroaryl may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from OH; COOH; C(O)NH₂; nitro; halogen; cyano; C(NH₂)=NOH; C₁-C₄-N-heteroaryl; C₁-C₅-N-heterocycloalkyl; C₁-C₄alkyl; S-C₁-C₄alkyl; C₁-C₈alkoxy and NR¹¹R¹² wherein R¹¹ and R¹² independently are hydrogen, C₁-C₄alkyl, C(O)NHOC₁-C₄alkyl, C(O)C₁-C₄alkyl or SO₂-C₁-C₄alkyl; wherein C₁-C₄alkyl, C₁-C₈alkoxy and C₁-C₅-N-heterocycloalkyl again may be unsubstituted or substituted by OH; C₁-C₄alkyl; C₁-C₄alkoxy; C₁-C₄alkoxy substituted by OH; C₃-C₆cycloalkyl; N-(C₁-C₄alkyl)₂; phenyl; or morpholinyl; in the meaning of R³ oxadiazolyl, piperazinyl or tetrazolyl may be substituted by methyl; in the meaning of R⁴ C₁-C₈alkyl may be unsubstituted or substituted by OH, C(O)O-C₁-C₄alkyl, morpholinyl, piperidinyl, phenyl or oxadiazolyl; wherein phenyl and oxadiazolyl again may be unsubstituted or substituted by C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, nitro, NH₂ or N(C₁-C₄alkyl)₂; in the meaning of R⁵ or R⁶ C₁-C₄alkyl may be unsubstituted or substituted by morpholinyl; in the meaning of R⁸ C₁-C₄alkyl may be unsubstituted or substituted by C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)NHNHC(O)CH₃ or oxadiazole substituted by C₁-C₄alkyl.

Compounds of the invention exist in free or salt, e.g. acid addition salt form. The invention is to be understood as including the compounds of formula I in free as well as in salt form, e.g. as trifluoroacetate or hydrochloride salt. Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts for pharmaceutical use in accordance with the invention include in particular the hydrochloride salt.

In formula I the following significances are preferred independently, collectively or in any combination or sub-combination:

(a) X is $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-P(O)(OCH_3)-$, $-P(O)(OH)-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-CH(OH)-$, $-CH=N-$, $-CH=CH-$, $-CH_2NH-$ or $-C(=NH)-$; particularly $-NH-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ or $-CH_2NH-$, more particularly $-C(O)-$ or $-C(O)O-$;

(b) R^1 is phenyl, 4-methoxyphenyl, 2-hydroxy-3-methoxyphenyl, 2,3-dimethoxyphenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, 4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl, 4-[3-(hydroxy)propoxy]phenyl, 4-butoxyphenyl, 3-($NHC(O)NHOCH_3$)-4-pentoxyphenyl, 4-thiomethylphenyl, 4-acetamidophenyl, naphthyl, 4-carboxynaphthyl, 4-aminocarbonylnaphthyl, 4-hydroxynaphthyl, 4-($C(NH_2)=NOH$)-naphthyl, 4-fluoro-naphth-1-yl, 4-cyanonaphthyl, 3-nitro-naphth-1-yl, 4-nitro-naphth-1-yl, 3-amino-naphth-1-yl, 4-amino-naphth-1-yl, 4-dimethylamino-naphth-1-yl, 4-methoxy-naphth-1-yl, 4-[4-(hydroxy)butoxy]naphthyl, 4-pentoxy-naphthyl, 4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]naphthyl, 3-(dimethylamino)naphthyl, 3-methylsulfonamido-naphthyl, 4-methylsulfonamido-naphthyl, 4-(1,2,4-triazol-1-yl)-naphth-1-yl, 4-(1*H*-tetrazol-5-yl)-naphthyl, 4-(pyrazol-1-yl)-naphthyl, 4-(imidazol-1-yl)-naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-5-yl, indan-4-yl, indol-7-yl, quinolin-8-yl, quinolin-4-yl, quinolin-3-yl, quinolin-5-yl, isoquinolin-5-yl, isoquinolin-1-yl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-yl, 6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl, 5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl, 7-pentoxy-benzotriazol-4-yl, 5,7-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl, 5-chloro-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl, 2,1,3-benzothiadiazol-4-yl, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yl, 7-pentoxy-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl, 2-oxo-7-pentoxy-1,3-dihydro-benzimidazol-4-yl, 2-($NHCH_2$ phenyl)-7-pentoxy-benzimidazol-4-yl, 2-($NHCH_2$ cyclohexyl)-7-pentoxy-benzimidazol-4-yl, 2-($NH(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$)-7-pentoxy-benzimidazol-4-yl, 2-($NH(CH_2)_3CH_3$)-7-pentoxy-benzimidazol-4-yl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-pentoxy-benzimidazol-4-yl, 2-($NH(CH_2)_2OH$)-7-pentoxy-benzimidazol-4-yl, 2-($NH(CH_2)_2O(CH_2)_2OH$)-7-pentoxy-benzimidazol-4-yl, 2-methyl-7-pentoxy-benzimidazol-4-yl, 7-pentoxybenzimidazol-4-yl; particularly naphthyl, 4-hydroxynaphthyl, 4-fluoro-naphth-1-yl, 4-cyanonaphth-1-yl, 4-nitro-naphth-1-yl, 4-dimethylamino-naphth-1-yl, 4-methoxy-naphth-1-yl, 4-[4-(hydroxy)butoxy]naphthyl, 4-(1,2,4-triazol-1-yl)-naphth-1-yl, 4-(pyrazol-1-yl)-naphthyl, 4-(imidazol-1-yl)-naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-5-yl, indan-4-yl, quinolinyl, quinolin-8-yl, quinolin-4-yl, isoquinolin-5-yl, 7-pentoxy-benzotriazol-4-yl, 5-chloro-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl, 2-($NHCH_2$ phenyl)-7-pentoxy-benzimidazol-4-yl, 2-($NH(CH_2)_3CH_3$)-7-pentoxy-benzimidazol-4-yl or 7-pentoxybenzimidazol-4-yl, more particularly naphthyl, 4-fluoro-naphth-1-yl, 4-cyanonaphth-1-yl, 4-dimethylamino-naphth-1-yl, 4-(1,2,4-triazol-1-yl)-naphth-1-yl, 4-(imidazol-1-yl)-naphthyl,

1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-5-yl, indan-4-yl, quinolin-8-yl, isoquinolin-5-yl or 5-chloro-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl;

(c) R^2 is hydrogen, $-O-(CH_2)_2CH_3$, $-O-(CH_2)_3CH_3$, $-O-(CH_2)_4CH_3$, $-O-(CH_2)_5CH_3$, $-O-(CH_2)_6CH_3$, $-O-(CH_2)_3CH(CH_3)_2$, 2-(morpholin-4-yl)-ethoxy, 2-(piperidin-1-yl)-ethoxy, 2-(4-methoxyphenyl)-ethoxy, 2-(phenyl)-ethoxy, 2-(4-nitrophenyl)-ethoxy, 2-(4-dimethylaminophenyl)-ethoxy, 2-(4-aminophenyl)-ethoxy, 2-(2-nitrophenyl)-ethoxy, 2-(2-aminophenyl)-ethoxy, 2-(2-dimethylaminophenyl)-ethoxy, 3-(morpholin-4-yl)-propyloxy, 3-(piperidin-1-yl)-propyloxy, $-O-(CH_2)_3C(O)OCH_2CH_3$, $-O-(CH_2)_4C(O)OCH_2CH_3$, $-O-(CH_2)_2OCH_2CH_3$, $-O-CH_2C(O)OCH_3$, $-O-CH_2-(2-methyl)-oxadiazol-5-yl$, $-O-CH_2-(2-ethyl)-oxadiazol-5-yl$, $-O-CH_2-(2-propyl)-oxadiazol-5-yl$, $-O-CH_2CH=CHCH_2CH_3$ (Z) and (E), $-O-(CH_2)_3OH$, $-O-(CH_2)_4OH$, $-O-(CH_2)_5OH$, $-N-[2-(morpholin-4-yl)-ethyl]-N-(CH_2)_3CH_3$, $-NH-(CH_2)_3CH_3$, $-NH-(CH_2)_4CH_3$, $-NHC(O)(CH_2)_3CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2)_3CH_3$ or $-N(CH_3)(CH_2)_4CH_3$; particularly hydrogen, $-O-(CH_2)_2CH_3$, $-O-(CH_2)_3CH_3$, $-O-(CH_2)_4CH_3$, $-O-(CH_2)_5CH_3$, $-O-(CH_2)_3CH(CH_3)_2$, 2-(morpholin-4-yl)-ethoxy, $-O-CH_2CH=CHCH_2CH_3$ (Z) and (E), $-NH-(CH_2)_3CH_3$, $-NH-(CH_2)_4CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2)_3CH_3$ or $-N(CH_3)(CH_2)_4CH_3$; more particularly $-O-(CH_2)_3CH_3$, $-O-(CH_2)_4CH_3$, $-O-(CH_2)_3CH(CH_3)_2$, $-O-CH_2CH=CHCH_2CH_3$ (Z) and (E), $-NH-(CH_2)_3CH_3$, $-NH-(CH_2)_4CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2)_3CH_3$ or $-N(CH_3)(CH_2)_4CH_3$;

(d) R^3 is hydrogen, 7-OH, 8-OH, 7-OCH₃, 7-OCH₂C(O)OH, 7-OCH₂C(O)OCH₃, 7-OCH₂C(O)NHNHC(O)CH₃, 7-[-O-CH₂-(2-methyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl], 7-OC(O)CH₃, 7-OC(O)-naphthyl, 3-C(O)OH, 7-C(O)OH, 3-C(O)OCH₃, 7-C(O)NH₂, 8-OC(O)-naphthyl, 3-C(O)NHCH₂C(O)OH, 7-cyano, 6-NH₂, 7-NH₂, 6-N(CH₃)₂, 7-N(CH₃)₂, 6-NHCH₂CH=CH₂, 6-N(CH₂CH=CH₂)₂, 7-(piperazin-1-yl), 7-(4-methylpiperazin-1-yl), 7-(1H-tetrazol-5-yl), 7-(1-methyl)tetrazol-5-yl, 7-(2-methyl)tetrazol-5-yl or 7-(2-methyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl; particularly hydrogen, 7-OH, 8-OH, 7-OC(O)CH₃ or 6-NHCH₂CH=CH₂; more particularly hydrogen, 7-OH or 7-OC(O)CH₃.

In addition to the foregoing the present invention also provides a process for the production of a compound of formula I which process comprises coupling an aryl or heteroaryl moiety to a suitably substituted naphthalene if necessary followed by further derivatisation according to methods known to the skilled artisan.

More particularly the invention provides a process for the production of a compound of formula I, comprising the steps of

(a) reacting a compound of formula II



wherein R^1 is as defined above and R^{13} is $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{I}$, $-\text{Cl}$, 1,8-bis(dimethylamino)naphthyl-, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{H}$, $-\text{carbonitrile}$, $-\text{O-trifluoromethansulfonyl}$, or $-\text{C(O)Cl}$, with a compound of formula III



wherein R^2 and R^3 are as defined above, Y is $-\text{O}-$, $-\text{S(O)}_2\text{O}-$, $-\text{P(O)(OCH}_3)-$, a single bond, $-\text{C(O)O}-$, $-\text{C(O)-}$ or $-\text{B(OH)}_2-$, and R^{14} is e.g. hydrogen, $-\text{I}$, $-\text{Cl}$, thus obtaining a compound of formula Ia



wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined above, and X' is $-\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{P(O)(OCH}_3)-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S(O)}_2\text{NH}-$, $-\text{C(O)O}-$, $-\text{CH=N}-$, $-\text{CH(OH)-}$, $-\text{NHC(O)NH}-$, $-\text{C(=NH)-}$, or (when linked to a nitrogen atom of R^1) $-\text{S(O)}_2-$; or

(b) converting a compound of formula Ia into a compound of formula Ib



wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined above, and X'' is $-\text{SO}-$, $-\text{S(O)}_2-$ (obtainable via process (b) when binding partner at $R^1 = \text{C}$), $-\text{N(CH}_3)-$, $-\text{P(O)OH}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH=CH}-$ or (when linked to a carbon atom of R^1) $-\text{S(O)}_2-$

and recovering the so obtained compound of formula Ia and formula Ib in free form or in form of a salt.

Process (a) may be performed according to conventional procedures, e.g. as described in example 1 to 14.

According to process (b),

(i) for the production of a compound of formula Ib wherein X'' is $-\text{SO}-$ or $-\text{S}(\text{O})_2-$, a compound of formula Ia wherein X' is $-\text{S}-$ and m-chloroperbenzoic acid can be used, e.g. as described in example 2;

(ii) for the production of a compound of formula Ib wherein X'' is $-\text{P}(\text{O})\text{OH}-$, a compound of formula Ia wherein X' is $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)-$ and trimethylsilyl iodide can be used, e.g. as described in example 3;

(iii) for the production of a compound of formula Ib wherein X'' is $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, a compound of formula Ia wherein X' is $-\text{NH}-$ and methyl iodide can be used, e.g. as described in example 4;

(iv) for the production of a compound of formula Ib wherein X'' is $-\text{CH}_2\text{NH}-$, a compound of formula Ia wherein X' is $-\text{CH}=\text{N}-$ and BH_3 - pyridine can be used, e.g. as described in example 8.

Working up the reaction mixtures and purification of the compounds thus obtained may be carried out in accordance to known procedures.

Acid addition salts may be produced from the free bases in known manner, and vice-versa. Suitable acid addition salts for use in accordance with the present invention include for example the hydrochloride.

The starting compounds of formula II and III may be produced e.g. as described in example 2, 3, 5, 6, 12, 13 and 14; or are known or may be produced in analogous manner to known procedures.

The compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable acid addition salts, hereinafter referred to as agents of the invention, exhibit valuable pharmacological properties when tested in vitro and in animals, and are therefore useful as pharmaceuticals.

In particular the agents of the invention exhibit cannabinoid (CB) receptor binding activity. More particularly the agents of the invention are active at the human CB_1 receptor. Cannabinoid receptor interaction of the agents of the invention may be demonstrated by their ability to displace e.g. [^3H]CP55940 from human cannabinoid receptors expressed in, e.g. pEAK cells, e.g. as demonstrated in accordance with the following test method.

Test I: CB1 receptor binding assay

The assay mixture comprises 75 μ l of membrane suspension [membranes from pEAK cells transfected with human CB1 receptors from Receptor Biology, Beltsville, MD.; 133 μ g/ml in assay buffer (50 mM Tris-HCl, 2.5 mM EDTA, 5 mM MgCl₂ 5 mg/ml BSA, pH7.4), approx, 10 μ g/well]], 25 μ l WGA-YS beads [Yttrium silicate beads coated with wheat germ agglutinin, Amersham (40 mg/ml, 1 mg/well)], 50 μ l test compound in 4 % DMSO and 50 μ l radioligand [³H]CP55940 (180 Ci/mmol), New England Nuclear; final concentration 0.125 nM, in assay buffer}. All components are mixed, shaken at room temperature for 2 hours, then counted on a Topcount. Non-saturable binding is measured in the presence of 10 μ M (R)-(+)-[2,3-dihydro-5-methyl-3-[(4-morpholinyl)methyl]pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl](1-naphthalenyl)methanone (Tocris).

K_i values are in the range of 1 nM to 100 μ M, preferentially from 10 nM to 2 μ M for the agents of the invention. The IC₅₀ values are calculated in ORIGIN using a logistic fit. K_i values are calculated from the IC₅₀ values using the Cheng-Prusoff equation ($K_i = IC_{50}/(1 + ([L]/K_d))$) where [L] is the ligand concentration.

The agents of the invention are particularly useful in the treatment or prevention of chronic pain, especially inflammatory, e.g. chronic inflammatory pain, inflammatory diseases for example inflammatory airways disease, e.g. COPD; or in asthma, rhinitis, inflammatory bowel disease, cystitis, e.g. interstitial cystitis, pancreatitis, uveitis, inflammatory skin disorders and rheumatoid arthritis.

Activity specifically as analgesic agents may be confirmed in accordance with standard test methods, e.g. as described in the following test.

Test II: Neuropathic pain model

Hyperalgesia is examined in the model of neuropathic pain induced by partial ligation of the sciatic nerve as described by Seltzer et al. (1990). Briefly, Wistar rats (120-140 g) are anaesthetised, the left sciatic nerve exposed at mid-thigh level through a small incision and 1/3 to 1/2 of the nerve thickness tightly ligated within a 7.0 silk suture. The wound is closed with a single muscle suture and skin clips and dusted with Aureomycin antibiotic powder. The animals are allowed to recover and used 12-15 days following surgery.

Mechanical hyperalgesia is assessed by measuring paw withdrawal thresholds to an increasing pressure stimulus placed onto the dorsal surface of the paw using an analgesymeter (Ugo-Basile, Milan) with a cut-off of 250 g. Withdrawal thresholds are measured on both the ipsilateral (ligated) and contralateral (unligated) paw prior to (predose) and then up to 6 h following drug or vehicle administration. Data are expressed as withdrawal threshold (g) and percentage reversal of hyperalgesia calculated according to the following formula:

$$\% \text{ reversal} = \frac{\text{ipsilateral threshold postdose} - \text{ipsilateral threshold predose}}{\text{contralateral threshold predose} - \text{ipsilateral threshold predose}} \times 100$$

Potency is expressed as D₅₀ value, i.e. the dose of compound necessary to produce 50 % reversal of hyperalgesia.

D₅₀ values are in the range of 0.1 mg/kg to 100 mg/kg for the agents of the invention.

The agents of the invention are thus useful as cannabinoid receptor agonists, e.g. for the treatment of pain of various genesis or aetiology and as anti-inflammatory and/or anti-oedemic agents for the treatment of inflammatory reactions, diseases or conditions, as well as for the treatment of allergic responses. Having regard to their analgesic/anti-inflammatory profile they are useful for the treatment of inflammatory pain, for the treatment of hyperalgesia and, in particular, for the treatment of severe chronic pain. They are, for example, useful for the treatment of pain, inflammation and/or oedema consequential to trauma, e.g. associated with burns, sprains, fracture or the like, subsequent to surgical intervention, e.g. as post-operative analgesics, as well as for the treatment of inflammatory pain of diverse genesis, e.g. for the treatment of bone and joint pain (osteoarthritis), rheumatoid arthritis, rheumatic disease, teno-synovitis, gout, cancer pain, myofascial pain (muscular injury, fibromyalgia), chronic neuropathic pain, e.g. diabetic neuropathy, phantom limb pain and perioperative pain (general surgery, gynecologic surgery). They are further suitable as analgesics for the treatment of pain associated with, e.g., angina, menstruation or cancer. As anti-inflammatory/anti-oedema agents, they are further useful, e.g., for the treatment of inflammatory skin disorders, for example psoriasis and eczema.

The agents of the invention are also useful as smooth muscle relaxants, e.g. for the treatment of spasm of the gastro-intestinal tract or uterus, e.g. in the treatment of glaucoma/intra-ocular pressure, e.g. in the therapy of Crohn's disease, ulcerative colitis or pancreatitis and for the treatment of muscle spasticity and tremor in e.g. multiple sclerosis.

For the above indications the appropriate dosage of the agents of the invention will, of course, vary depending upon, for example, the host, the mode of administration and the nature and severity of the condition being treated as well as the relative potency of the particular agent of the invention employed. For example, the amount of active agent required may be determined on the basis of known *in vitro* and *in vivo* techniques, determining how long a particular active agent concentration in the blood plasma remains at an acceptable level for a therapeutic effect. In general, satisfactory results in animals are indicated to be obtained at daily dosages of from about 0.01 to about 20.0 mg/kg p.o. In humans, an indicated daily dosage is in the range of from about 0.7 to about 1400 mg/day p.o., e.g. from about 50 to 200 mg (70 kg man), conveniently administered once or in divided doses up to 4 x per day or in sustained release form. Oral dosage forms accordingly suitably comprise from about 1.75 or 2.0 to about 700 or 1400 mg. an agent of the invention admixed with an appropriate pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefor.

The agents of the invention may alternatively be administered e.g. topically in the form of a cream, gel or the like for example for the treatment of conditions of the skin as hereinbefore described or by inhalation, e.g. in dry powder form, for example for the treatment of asthma.

Examples for compositions comprising an agent of the invention include, e.g. a solid dispersion, an aqueous solution, e.g. containing a solubilising agent, a microemulsion and a suspension of, e.g. a hydrochloride salt of a compound of formula I in the range of from 0.1 to 1 %, e.g. 0.5 %. The composition may be buffered to a pH in the range of, e.g. from 3.5 to 9.5, e.g. to pH 4.5, by a suitable buffer.

The agents of the invention are also useful as research chemicals.

The agents of the invention can be administered in vivo either alone or in combination with other pharmaceutical agents effective in the treatment of diseases and conditions in which CB₁ receptor activation plays a role or is implicated including cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors, such as specific COX-2 inhibitors (e.g. celecoxib and rofecoxib) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (e.g. acetylsalicylic acid, Propionic acid derivatives), vanilloid receptor antagonists, tricyclic antidepressants (e.g. Anafranil®, Asendin®, Aventyl®, Elavil®, Endep®, Norfranil®, Norpramin®, Pamelor®, Sinequan®, Surmontil®, Tipramine®, Tofranil®, Vivactil®, Tofranil-PM®), anticonvulsants (e.g. gabapentin), and GABA_B agonists (e.g. L-baclofen).

The pharmaceutical compositions for separate administration of the combination partners and for the administration in a fixed combination, i.e. a single galenical composition comprising at least two combination partners, according to the invention can be prepared in a manner known per se and are those suitable for enteral, such as oral or rectal, and parenteral administration to mammals, including man, comprising a therapeutically effective amount of at least one pharmacologically active combination partner alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable carries, especially suitable for enteral or parenteral application.

Novel pharmaceutical composition contain, for example, from about 0.1 % to about 99.9 %, preferably from about 20 % to about 60 %, of the active ingredients. Pharmaceutical preparations for the combination therapy for enteral or parenteral administration are, for example, those in unit dosage forms, such as sugar-coated tablets, tablets, capsules or suppositories, and furthermore ampoules. If not indicated otherwise, these are prepared in a manner known per se, for example by means of conventional mixing, granulating, sugar-coating, dissolving or lyophilizing processes. It will be appreciated that the unit content of a combination partner contained in an individual dose of each dosage form need not in itself constitute an effective amount since the necessary effective amount can be reached by administration of a plurality of dosage units.

In particular, a therapeutically effective amount of each of the combination partners may be administered simultaneously or sequentially and in any order, and the components may be administered separately or as a fixed combination. For example, the method of delay of progression or treatment of a proliferative disease according to the invention may comprise (i) administration of the combination partner (a) in free or pharmaceutically acceptable salt form and (ii) administration of a combination partner (b) in free or pharmaceutically acceptable salt form, simultaneously or sequentially in any order, in jointly therapeutically effective amounts, preferably in synergistically effective amounts, e.g. in daily dosages corresponding to the amounts described herein. The individual combination partners can be administered separately at different times during the course of therapy or concurrently in divided or single combination forms. Furthermore, the term administering also encompasses the use of a pro-drug of a combination partner that convert *in vivo* to the combination partner as such. The instant invention is therefore to be understood as embracing all such regimes of simultaneous or alternating treatment and the term "administering" is to be interpreted accordingly.

The effective dosage of each of the combination partners employed may vary depending on the particular compound or pharmaceutical composition employed, the mode of administration, the condition being treated, the severity of the condition being treated. Thus, the dosage regimen is selected in accordance with a variety of factors including the route of administration and the renal and hepatic function of the patient. A physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine and prescribe the effective amount of the single active ingredients required to prevent, counter or arrest the progress of the condition. Optimal precision in achieving concentration of the active ingredients within the range that yields efficacy without toxicity requires a regimen based on the kinetics of the active ingredients' availability to target sites. In general, satisfactory results in animals are indicated to be obtained at daily dosages of from about 0.01 to about 20.0 mg/kg p.o. In humans, an indicated daily dosage is in the range of from about 0.7 to about 1400 mg/day p.o., e.g. from about 50 to 200 mg (70 kg man), conveniently administered once or in divided doses up to 4 x per day or in sustained release form. Oral dosage forms accordingly suitably comprise from about 1.75 or 2.0 to about 700 or 1400 mg.

In accordance with the foregoing, the present invention also provides:

- (1) An agent of the invention for use as a cannabinoid receptor agonist, for example for use in any of the particular indications hereinbefore set forth;
- (2) A pharmaceutical composition comprising an agent of the invention as active ingredient together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefore. Such composition may be manufactured in conventional manner.
- (2') A pharmaceutical composition for the treatment or prevention of a disease or condition in which cannabinoid receptor activation plays a role or is implicated comprising an agent of the invention and a carrier.
- (3) A method for the treatment of any of particular indication hereinbefore set forth in a subject in need thereof which comprises administering an effective amount of an agent of the invention;

(3') A method for treating or preventing a disease or condition in which cannabinoid receptor activation plays a role or is implicated comprising administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of an agent of the invention.

(4) The use of an agent of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease or condition in which cannabinoid receptor activation plays a role or is implicated;

(5) A method as defined above comprising co-administration, e.g. concomitantly or in sequence, of a therapeutically effective amount of a CB agonist, e.g. an agent of the invention and a second drug substance, said second drug substance being for example for use in any of the particular indications hereinbefore set forth.

(6) A combination comprising a therapeutically effective amount of a CB agonist, e.g. an agent of the invention and a second drug substance, said second drug substance being for example for use in any of the particular indications hereinbefore set forth.

The preferred compound of formula I for use in accordance with the invention is that of Example 1. This compound is a potent CB agonist, in particular CB₁ agonist, in vitro ($K_i = 0.015 \pm 0.004 \mu\text{M}$). The D₅₀ value in the neuropathic pain model of test II for the compound of example 1 is 0.18 mg/kg p.o.

Abbreviations used in the examples:

BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
DCM	Dichloromethane
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate
DIEA	N,N-Diisopropylethylamine
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
DMF	Dimethylformamide
DMSO	Dimethylsulfoxide
DPEphos	Bis[(2-diphenylphosphino)phenyl]ether
DPPA	Diphenylphosphoryl azide
MCPBA	<i>m</i> -Chloroperbenzoic acid
MS 4Å	Molecular sieves 4Å

$\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene dichloro palladium (II)

dichloromethane complex

Pd_2dba_3 Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0)

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0)

THF Tetrahydrofuran

t-BuOK potassium tert-butoxide

The following examples illustrate the invention.

Example 1: Preparation of naphthalen-1-yl-(4-pentyloxy-naphthalen-1-yl)-methanone

(a) 20 g of 1-naphthol, 21.2 ml NEt_3 and 1,7 g of 4-dimethylaminopyridine are dissolved in 300 ml methylene chloride at RT. The solution is cooled to 10°C. 20.9 ml of naphthoyl chloride in 100 ml methylene chloride is added dropwise within 15 min. Conventional workup affords naphthalen-1-yl-(naphthalenoxy-1-yl)-methanone.

(b) 29.0 g of naphthalen-1-yl-(naphthalenoxy-1-yl)-methanone is added in portions to a suspension of 14.3 g aluminium chloride in 100 ml toluene and stirred for 2 h at 140°C. Conventional workup affords naphthalen-1-yl-(4-hydroxy-naphthalen-1-yl)-methanone.

(c) 11.0 g of naphthalen-1-yl-(4-hydroxy-naphthalen-1-yl)-methanone and 6.1 g of potassium carbonate in 130 ml of acetone are stirred for 15 min at reflux. Then, within 2 min, a solution of 6.8 ml 1-bromopentane in 20 ml of acetone is added and the suspension is stirred for additional 22 h at reflux. Conventional workup and subsequent chromatography affords naphthalen-1-yl-(4-pentyloxy-naphthalen-1-yl)-methanone.

Melting point: 72-75 °C (Propan-2-ol); HPLC retention time (min): 8.15 [HPLC Method: Kingsorb 3 micron C18 column (30 x 4.6 mm). Gradient elution: 10-100% acetonitrile in 0.1% trifluoroacetic acid in water over 7 minutes, then 100% acetonitrile over 3 minutes.]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.02 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.62-7.50 (m, 6H), 6.68 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 2.0-1.94 (m, 2H), 1.6-1.54 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

MS m/z (%): 369.1 (M+H, 100); IR (ν , cm^{-1}): 1633 (C=O)

In the following examples compounds of formula I wherein R^2 is $-\text{O}-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ are prepared according to the invention (Ex. = Example).

Ex.	X	R^1	R^3
2	-S-	naphthyl	H
3	-S(O)-	naphthyl	H
4	-S(O) ₂ -	naphthyl	H
5	-P(O)(OCH ₃)-	naphthyl	H
6	-P(O)(OH)-	naphthyl	H
7	-S(O)-	4-methoxyphenyl	H
8	-S(O) ₂ -	4-methoxyphenyl	H
9	-S(O)-	4-acetamidophenyl	H
10	-S(O) ₂ -	4-acetamidophenyl	H

11	-S(O) ₂ -	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl	H
12	-S-	4-acetamidophenyl	H
13	-S(O) ₂ NH-	5,7-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl	H
14	-P(O)(OH)-	4-methoxyphenyl	H
15	-P(O)(OH)-	4-thiomethylphenyl	H
16	-P(O)(OCH ₃)-	quinolin-8-yl	H
17	-S-	3,4-dimethoxyphenyl	H
18	-S(O)-	3,4-dimethoxyphenyl	H
19	-S(O) ₂ -	3,4-dimethoxyphenyl	H
20	-P(O)(OCH ₃)-	indol-7-yl	H
21	-P(O)(OH)-	quinolin-8-yl	H
22	-S(O) ₂ -	6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl	H
23	-P(O)(OH)-	indol-7-yl	H
24	-NH-	naphthyl	H
25	-S(O) ₂ NH-	naphthyl	H
26	-N(CH ₃)-	naphthyl	H
27	-C(O)O-	naphthyl	H
28	-NH-	4-methoxyphenyl	H
29	-CH(OH)-	naphthyl	H
30	-CH=N-	naphthyl	H
31	-CH=CH-	naphthyl	H
32	-C(O)O-	1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-5-yl	H
33	-C(O)O-	indan-4-yl	H
34	-CH ₂ NH-	naphthyl	H
35	-C(O)O-	5-chloro-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl	H
36	-C(O)O-	isoquinolin-5-yl	H
37	-C(O)O-	quinolin-5-yl	H
38	-C(O)O-	quinolin-8-yl	H
39	-NHC(O)NH-	naphthyl	H
40	-NHC(O)-	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl	H
41	-NHC(O)-	6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl	H
42	-CH ₂ NH-	(5,7-dimethyl)-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl	H

43	-CH ₂ NH-	2,1,3-benzothiadiazol-4-yl	H
44	-CH ₂ NH-	2,1,3-benzoxadiazol-4-yl	H
45	-C(NH)-	4-methoxynaphthyl	H
46	-C(O)O-	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-yl	H
47	-CH(OH)-	naphthyl	3-C(O)OCH ₃

The following examples of compounds of formula I wherein X is C(O) are prepared according to the invention:

No.	R ¹	R ²	R ³
48	naphthyl	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃	8-OH
49	naphthyl	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃	8-OC(O)-naphthyl
50	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	6-N-(CH ₂ CH=CH ₂) ₂
51	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	6-NHCH ₂ CH=CH ₂
52	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OC(O)-naphthyl
53	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OC(O)-methyl
54	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OH
55	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	-7-OCH ₂ C(O)OCH ₃
56	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	-7-OCH ₂ C(O)OH
57	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	6-NH ₂
58	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OCH ₂ C(O)NHNHC(O)CH ₃
59	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-[O-CH ₂ -(2-methyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl]
60	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(4-methylpiperazin-1-yl)
61	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(piperazin-1-yl)
62	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-NH ₂
63	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	6-N(CH ₃) ₂
64	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-N(CH ₃) ₂
65	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-cyano
66	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(1H-tetrazol-5-yl)
67	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OCH ₃
68	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(1-methyltetrazol-5-yl)
69	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(2-methyltetrazol-5-yl)
70	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-C(O)NH ₂

71	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-C(O)OH
72	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	3-C(O)OCH ₃
73	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	3-C(O)OH
74	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-(2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)
75	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	3-C(O)NHCH ₂ C(O)OH
76	4-fluoronaphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OC(O)CH ₃
77	4-fluoronaphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OH
78	4-(1,2,4-triazol-1-yl)- naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OH

The following examples of compounds of formula I wherein X is C(O) and R³ is hydrogen are prepared according to the invention:

No.	R ¹	R ²
79	8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
80	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
81	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
82	4-nitro-naphth-1-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
83	4-amino-naphth-1-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
84	4-dimethylamino-naphth-1-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
85	4-methoxy-naphth-1-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
86	3-nitro-naphth-1-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
87	3-amino-naphth-1-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
88	quinolin-4-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
89	quinolin-3-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
90	quinolin-2-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
91	3-(dimethylamino)naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
92	quinolin-8-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
93	isoquinolin-1-yl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
94	4-fluoro-naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
95	4-cyanonaphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
96	4-(1,2,4-triazol-1-yl)-naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
97	4-1H-tetrazol-5-yl-naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
98	4-(4-hydroxy)butoxy-naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃

99	4-pentoxy-naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
100	4-(2-morpholin-1-yl)ethoxynaphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
101	3-methylsulfonamido-naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
102	4-methylsulfonamido-naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
103	4-(pyrazol-1-yl)-naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
104	4-(imidazol-1-yl)-naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
105	4-carboxynaphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
106	4-aminocarbonylnaphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
107	4-hydroxynaphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
108	4-(C(NH ₂)=NOH)-naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃
109	naphthyl	2-(morpholin-4-yl)-ethoxy
110	naphthyl	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃
111	naphthyl	-O-(CH ₂) ₂ CH ₃
112	naphthyl	2-(piperidin-1-yl)-ethoxy
113	naphthyl	2-(4-methoxyphenyl)-ethoxy
114	naphthyl	2-(phenyl)-ethoxy
115	naphthyl	2-(4-nitrophenyl)-ethoxy
116	naphthyl	2-(4-dimethylaminophenyl)-ethoxy
117	naphthyl	2-(aminophenyl)-ethoxy
118	naphthyl	3-(morpholin-4-yl)-propyloxy
119	naphthyl	2-(2-nitrophenyl)-ethoxy
120	naphthyl	-NH-(CH ₂) ₃ CH ₃
121	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ C(O)OCH ₂ CH ₃
122	naphthyl	-O-(CH ₂) ₃ C(O)OCH ₂ CH ₃
123	naphthyl	2-(2-aminophenyl)-ethoxy
124	naphthyl	2-(2-dimethylaminophenyl)-ethoxy
125	naphthyl	3-(piperidin-1-yl)-

		propyloxy
126	naphthyl	-N-[2-(morpholin-4-yl)-ethyl]-N-(CH ₂) ₃ CH ₃
127	naphthyl	-NH-(CH ₂) ₄ CH ₃
128	naphthyl	-O-(CH ₂) ₃ OH
129	naphthyl	-O-(CH ₂) ₅ OH
130	naphthyl	-O-(CH ₂) ₄ OH
131	naphthyl	-O-(CH ₂) ₅ CH ₃
132	naphthyl	-O-(CH ₂) ₆ CH ₃
133	naphthyl	-N-(CH ₃)(CH ₂) ₃ CH ₃
134	naphthyl	-N-(CH ₃)(CH ₂) ₄ CH ₃
135	naphthyl	-O-(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃
136	naphthyl	-O-CH ₂ C(O)OCH ₃
137	naphthyl	-O-CH ₂ -(2-methyl)-oxadiazol-5-yl
138	naphthyl	-O-CH ₂ -(2-ethyl)-oxadiazol-5-yl
139	naphthyl	-O-CH ₂ -(2-propyl)-oxadiazol-5-yl
140	naphthyl	-O-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂
141	naphthyl	-NHC(O)(CH ₂) ₃ CH ₃
142	naphthyl	O-CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃ (Z)
143	naphthyl	O-CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃ (E)
144	phenyl	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃
145	2-hydroxy-3-methoxyphenyl	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃
146	2,3-dimethoxyphenyl	-O-(CH ₂) ₃ CH ₃
147	4-(butoxy)phenyl	H
148	4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl	H
149	4-[3-(hydroxy)propoxy]phenyl	H
150	2-methyl-7-pentoxo-benzimidazol-4-yl	H
151	7-pentoxo-benzimidazol-4-yl	H
152	7-pentoxo-benzotriazol-4-yl	H
153	3-(NHC(O)NHOCH ₃)-4-pentoxo-phenyl	H

154	2-oxo-7-pentoxy-1,3-dihydro-benzimidazol-4-yl	H
155	2-(NHCH ₂ phenyl)-7-pentoxy-benzimidazol-4-yl	H
156	2-(NHCH ₂ cyclohexyl)-7-pentoxy-benzimidazol-4-yl	H
157	2-(NH(CH ₂) ₃ N(CH ₂ CH ₃) ₂)-7-pentoxy-benzimidazol-4-yl	H
158	2-(NH(CH ₂) ₃ CH ₃)-7-pentoxy-benzimidazol-4-yl	H
159	2-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-pentoxy-benzimidazol-4-yl	H
160	2-(NH(CH ₂) ₂ OH)-7-pentoxy-benzimidazol-4-yl	H
161	2-(NH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH)-7-pentoxy-benzimidazol-4-yl	H
162	2-oxo-3-methoxy-7-pentoxy-1,3-dihydro-benzimidazol-4-yl	H

The following examples of compounds of formula I wherein X is C(O) are prepared according to the invention:

	R1	R2	R3
163	4-(imidazol-1-yl)-naphtyl	-O-(CH ₂) ₄ CH ₃	7-OH

In particular the compounds are prepared according to the following Preparations:

Preparation 1: Synthesis of Ketones

The preparation is done according to example 1 and further applicable to examples: 29, 81, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 124, 125, 128, 129, 130, 131, 132, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 147, 148, 149.

Example 2: Synthesis of Sulfides, Sulfones and Sulfoxides

Applicable to Ex: 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 17, 18, 19.

(a) 1-Iodo-4-pentyloxy-naphthalene: A solution of 1-pentyloxy-naphthalene (6.41 g, 29.9 mmol) in acetonitrile (120 mL) is treated with N-iodosuccinimide (10.1 g, 44.9 mmol) and stirred for 6 h at 82°C. After cooling to room temperature, the reaction mixture is distributed between 1M KHCO₃ (185 mL) and toluene (2 x 185 mL). The organic phase is washed with water, dried over Na₂SO₄ and concentrated. Flash chromatography (cyclohexane) yielded 9.0 g (89%) of slightly reddish crystals. EI-MS (m/z) 340 (M⁺).

(b) 1-(1-Naphthalenesulfanyl)-4-pentyloxy-naphthalene: A mixture of 1-iodo-4-pentyloxy-naphthalene (0.68 g, 2.0 mmol), *t*-BuOK (0.40 g, 3.0 mmol), 1-naphthylthiol (0.48 g, 3.0 mmol),

DPEphos (120 mg), and Pd_2dba_3 (80 mg) in toluene (16 mL) is heated for 2 h at 90°C. After cooling to room temperature, the reaction mixture is washed with water (16 mL) and filtered over Hyflo. The organic phase is dried over Na_2SO_4 and concentrated. Flash chromatography (cyclohexane/acetone) yielded 0.62 g (80%) of colourless crystals.

(c) 1-(1-Naphthalenesulfinyl)-4-pentyloxy-naphthalene: A solution of 1-(1-naphthalenesulfanyl)-4-pentyloxy-naphthalene (112 mg, 0.3 mmol) in DCM (3 mL) is stirred with MCPBA (74 mg, 0.3 mmol) for 2 h at 0°C. The reaction mixture is distributed between DCM (3 mL) and 1M KHCO_3 (6 mL). The organic phase is washed with water (3 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated. Flash chromatography (cyclohexane/acetone) yielded 94 mg (80%) of colourless crystals.

(d) 1-(1-Naphthylsulfonyl)-4-pentyloxy-naphthalene: A solution of 1-(1-naphthalenesulfanyl)-4-pentyloxy-naphthalene (112 mg, 0.3 mmol) in DCM (3 mL) is stirred with MCPBA (148 mg, 0.9 mmol) for 2 h at 0°C and further 2 h at room temperature. The reaction mixture is distributed between DCM (3 mL) and 1M KHCO_3 (6 mL). The organic phase is washed with water (3 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated. Flash chromatography (cyclohexane/acetone) yielded 91 mg (73%) of colourless crystals.

Example 3: Synthesis of Phosphinic acid esters

Applicable to Ex: 5, 6, 14, 15, 16, 20, 21, 23.

(a) (4-Pentyloxy-naphthalen-1-yl)-phosphinic acid methyl ester: A solution of dry, crystalline H_3PO_2 (1.46 g, 21.9 mmol) in toluene/THF (1:1, 11 mL) is treated with $\text{HC}(\text{OMe})_3$ (9.6 mL, 87.7 mmol) and stirred for 1 h at 0°C and further 2 h at room temperature. The mixture is added to a solution of 1-iodo-4-pentyloxy-naphthalene (3.65 g, 10.7 mmol) and NEt_3 (1.64 mL, 11.8 mmol) in acetonitrile (27 mL). After addition of $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (376 mg, 0.54 mmol) the reaction mixture is heated at 90°C for 4 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture is concentrated. Flash chromatography (DCM/ methanol) yields 2.16 g (69%) of a brownish oil. EI-MS (m/z) 292 (M^+).

(b) Naphthalen-1-yl-(4-pentyloxy-naphthalen-1-yl)-phosphinic acid methyl ester: A mixture of (4-pentyloxy-naphthalen-1-yl)-phosphinic acid methyl ester (339 mg, 1.2 mmol), NEt_3 (0.18 mL, 1.3 mmol), 1-naphthyl iodide (0.17 mL, 1.2 mmol), DPEphos (81 mg), and Pd_2dba_3 (60 mg) in acetonitrile (3 mL) is heated at 90°C for 3 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture is distributed between water (6 mL) and toluene (2 x 6 mL). The combined organic phases are washed with water (6 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated. Flash chromatography (DCM/methanol) yields 246 mg (50%) of a slightly yellow oil.

(c) Naphthalen-1-yl-(4-pentyloxy-naphthalen-1-yl)-phosphinic acid: A solution of naphthalen-1-yl-(4-pentyloxy-naphthalen-1-yl)-phosphinic acid methyl ester (156 mg, 0.38 mmol) in acetonitrile (1.5 mL) is treated with trimethylsilyl iodide (0.1 mL, 0.75 mmol) and stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture is distributed between 1M Na₂CO₃ (4 mL) and toluene (4 mL). The water phase is acidified with HCl solution (1.5 mL) and extracted with toluene (2 x 4 mL). The combined extracts are dried over Na₂SO₄ and concentrated. Flash chromatography (DCM/methanol/NH₃) yields 127 mg (83%) of a colourless foam.

Example 4: Synthesis of Amines

Applicable to Ex: 24, 26, 28.

(a) Naphthalen-1-yl-(4-pentyloxy-naphthalen-1-yl)amine: A mixture of 1-iodo-4-pentyloxy-naphthalene (1.02 g, 3.0 mmol), *t*-BuONa (0.29 g, 4.2 mmol), 1-naphthylamine (0.43 g, 3.6 mmol), 2-(di-*t*-butylphosphino)biphenyl (53.7 mg), and Pd₂dba₃ (155.3 mg) in toluene (6 mL) is heated for 40 min at 80°C. After cooling to room temperature the reaction mixture is filtered over silica and concentrated. Flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate) yields 0.85 g (2.4 80%) of colourless crystals.

(b) Methyl-naphthalen-1-yl-(4-pentyloxy-naphthalen-1-yl)-amine: A solution of naphthalen-1-yl-(4-pentyloxy-naphthalen-1-yl)-amine (154 mg, 0.40 mmol) in DMF (1.7 mL) is treated with NaH (75%, 18 mg, 0.56 mmol) and methyl iodide (0.13 mL, 2.2 mmol) and stirred at 50°C for 18 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture is distributed between water (4 mL) and toluene (2 x 4 mL). The combined organic phases are dried over Na₂SO₄ and concentrated. Flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate) yielded 70 mg (48%) of a light brown foam.

Example 5: Synthesis of Sulfonamides

Applicable to Ex: 11, 13, 22, 25.

(a) 4-Pentyloxy-naphthalene-1-sulfonic acid, sodium salt: A mixture of 4-hydroxy-naphthalene-1-sulfonic acid (14.07 g, 40 mmol), NaOH (3.2 g, 80 mmol), *n*-pentylbromide (10 mL, 80 mmol) and DMSO (200 mL) is stirred at 60°C for 2h. After cooling to room temperature the reaction mixture is treated with water (400 mL) and neutralised with 6N HCl (15 mL). After stirring at 0°C for 30 min the product is collected by filtration, washed with water and dried in vacuo to afford 12.6 g (100%) of colourless crystals. mp 275-285 °C.

(b) 1-(4-Pentyloxy-naphthalene-1-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline: A mixture of 4-pentyloxy-naphthalene-1-sulfonic acid, sodium salt (147 mg, 0.5 mmol) and DCM (3 mL) is

treated with thionyl chloride (43 μ L, 0.6 mmol) and stirred at room temperature for 30 min. The resulting clear solution is treated with DIEA (86 μ L, 0.5 mmol) and 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (95 μ L, 0.75 mmol) and stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture is distributed between water (3 mL) and DCM (2 x 3 mL). The organic phase is washed with water (3 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated. Flash chromatography (toluene) yields 79 mg (39%) of a colourless oil.

Example 6: Synthesis of Amides

Applicable to Ex: 79, 80, 163.

(a) 4-Pentyloxy-naphthalene-1-carbaldehyde: A mixture of 4-hydroxy-naphthalene-1-carbaldehyde (1.72 g, 10 mmol), NaOH (0.48 g, 12 mmol), *n*-pentylbromide (1.5 mL, 12 mmol) and DMSO (10 mL) is stirred at 50°C for 4 h. After cooling to room temperature the reaction mixture is treated with water (20 mL) and 2N HCl (1.5 mL, pH4). After extraction with toluene (2 x 20 mL), the combined organic phases are washed with water, dried over Na₂SO₄ and concentrated. Crystallization (cyclohexane) yields 2.15 g (89%) of brownish crystals. mp 67-68 °C.

(b) 4-Pentyloxy-naphthalene-1-carboxylic acid: A solution of 4-pentyloxy-naphthalene-1-carbaldehyde (1.9 g, 7.8 mmol) and 2-methyl-2-butene (39 mL) in *t*-BuOH (150 mL) is treated with a solution of NaClO₂ (7.05 g, 78 mmol) and NaH₂PO₄·H₂O (7.53 g, 55 mmol) in water (62 mL). After stirring at room temperature for 17 h the product is collected by filtration, washed with water and dried in vacuo to afford 1.92 g (95%) of brownish crystals. mp 190-202°C.

(c) (3,4-Dihydro-2*H*-quinolin-1-yl)-(4-pentyloxy-naphthalen-1-yl)-methanone: A mixture of 4-pentyloxy-naphthalene-1-carboxylic acid (103 mg, 0.4 mmol) and DCM (2 mL) is treated with thionyl chloride (34.6 μ L, 0.48 mmol) and DMF (0.2 mL) and stirred at 40°C for 1h. The resulting clear solution is treated with DIEA (103 μ L, 0.6 mmol), 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (80 mg, 0.6 mmol) and DMAP (4.9 mg, 0.04 mmol). After refluxing at 42°C for 3 h the reaction mixture is distributed between 1M KHCO₃ (4 mL) and DCM (2 x 4 mL). The combined organic phases are washed with water, dried over Na₂SO₄ and concentrated. Flash chromatography (cyclohexane/acetone) yields 78 mg (52%) of greenish crystals.

Example 7: Synthesis of Esters

Applicable to Ex: 27, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 46

4-Pentyloxy-naphthalene-1-carboxylic acid naphthalen-1-yl ester: A solution of 4-pentyloxy-naphthalene-1-carbaldehyde (121 mg, 0.5 mmol) in CCl_4 (2 mL) is treated with *t*-BuOCl (8.82 M, 170 μL , 1.5 mmol) and stirred at 50°C for 1 h. After addition of DIEA (0.3 mL, 1.7 mmol) and 1-naphthol (216 mg, 1.5 mmol) the mixture is refluxed for 2 h and distributed between 1M KHCO_3 (5 mL) and DCM (2 x 5 mL). The combined organic phases are dried over Na_2SO_4 and concentrated. Flash chromatography (cyclohexane/acetone) yields 82 mg (43%) of colourless crystals.

Example 8: Synthesis of Imines and Amines

Applicable to Ex: 30, 34, 42, 43, 44.

(a) Naphthalen-1-yl-[1-(4-pentyloxy-naphthalen-1-yl)-methylidene]-amine: A solution of 4-pentyloxy-naphthalene-1-carbaldehyde (48.5 mg, 0.2 mmol), 1-naphthylamine (28.6 mg, 0.2 mmol) in DCM (1 mL) is treated with MS 4\AA (80 mg) and stirred at room temperature for 2 d. The mixture is filtered over Hyflo, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate) yields 60 mg (82%) of yellow crystals.

(b) Naphthalen-1-yl-(4-pentyloxy-naphthalen-1-ylmethyl)-amine: A solution of naphthalen-1-yl-[1-(4-pentyloxy-naphthalen-1-yl)-methylidene]-amine (24 mg, 0.07 mmol) and $\text{BH}_3 \cdot \text{pyridine}$ (16.3 μL , 0.13 mmol) in THF (0.65 mL) is stirred at room temperature for 16 h. The reaction mixture is concentrated and distributed between water (2 mL) and DCM (2 mL). The organic phase is dried over Na_2SO_4 and concentrated. Flash chromatography (cyclohexane/acetone) yields 14 mg (58%) of a colourless oil.

Example 9: Synthesis of Ureas

Applicable to Ex: 39, 40, 41.

1-Naphthalen-1-yl-3-(4-pentyloxy-naphthalen-1-yl)-urea: A solution of 4-pentyloxy-naphthalene-1-carboxylic acid (103 mg, 0.4 mmol) and 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene (86 mg, 0.4 mmol) in THF (0.8 mL) is stirred at room temperature for 30 min. After addition of DPPA (86 μL , 0.4 mmol) and 1-naphthylamine (229 mg, 1.6 mmol) the mixture is heated at 100°C for 6 h, distributed between 2M HCl (8 mL) and DCM (2 x 8 mL). The combined organic phases are washed with 1M Na_2CO_3 and water, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Flash chromatography (cyclohexane/acetone) yields 78 mg (49%) of brownish crystals.

Example 10: Friedel-Crafts Synthesis of Bis-Aryl Ketones

Applicable to Ex: 48, 49, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 141, 145, 146.

(4-Fluoronaphthalen-1-yl)-(4-pentyloxynaphthalen-1-yl) methanone: A stirred solution of 4-fluoro-1-naphthoic acid (0.5 g, 2.63 mmol) in anhydrous DCM (10 mL) is treated at room temperature with oxalyl chloride (0.52 g, 4.1 mmol) followed by a few drops of anhydrous DMF. Once bubbling subsided, the clear solution is cooled to 4 °C in an ice bath, and aluminium chloride (0.7 g, 5.25 mmol) is added in one portion. After stirring at 4 °C for 20 min, 1-pentyloxy-naphthalene (0.563 g, 2.63 mmol) is added, and the reaction mixture is allowed to warm gradually to ambient temperature overnight. The reaction mixture is distributed between ethyl acetate (50 mL) and water (250 mL) and extracted. The aqueous phase is additionally washed with fresh ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic phases are dried (anhydrous MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue is purified by chromatography on silica gel using a Biotage apparatus (Dyax Corp.) and cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluant to give the desired product (0.996 g, 98%).

Example 11: Synthesis of Alkylamino Bis-Aryl Ketones

Applicable to Ex: 60, 61, 64, 120, 126, 127, 133, 134.

(a) Trifluoromethanesulfonic acid 4-(naphthalene-1-carbonyl)-naphthalen-1-yl ester: Trifluoromethanesulfonic anhydride (3.1 mL, 18.43 mmol) is added slowly to a solution of (4-hydroxynaphthalen-1-yl)-naphthalen-1-yl methanone (5.0 g, 16.76 mmol) in pyridine (15 mL) at 0 °C under inert atmosphere. The reaction mixture is stirred at 0 °C for 30 min and then allowed to warm to ambient temperature over 24 h. The reaction mixture is poured into water and extracted three times with DCM. The combined organic extracts are washed sequentially with water, dilute aqueous HCl solution, water and brine. The organic phase is dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue is purified by flash chromatography (10% ether/cyclohexane) to afford the desired product (5.56 g, 77%).

(b) Naphthalen-1-yl-(4-butylaminonaphthalen-1-yl) methanone: A solution of trifluoromethanesulfonic acid 4-(naphthalene-1-carbonyl)-naphthalen-1-yl ester (308 mg, 0.716 mmol) and *n*-butylamine (62.8 mg, 0.859 mmol) in anhydrous toluene (3 mL) is added to a mixture of palladium (II) acetate (3.2 mg, 0.014 mmol), BINAP (10 mg, 0.016 mmol) and sodium *t*-butoxide (96 mg, 1.002 mmol) under inert atmosphere. The mixture is heated at 80 °C for 4 h. Upon cooling, the mixture is diluted with ethyl acetate and filtered through Celite filter

aid. The filtrate is evaporated in vacuo to afford a reddish-brown solid residue. This is purified by flash chromatography (10% ether/cyclohexane) to yield the desired product (85 mg, 34%) and 30 mg of recovered starting material.

(c) [4-{Butyl-(2-morpholin-4-ylethyl)amino}-naphthalen-1-yl]-naphthalen-1-yl methanone: A solution of naphthalen-1-yl-(4-butylaminonaphthalen-1-yl) methanone (65 mg, 0.18 mmol) in anhydrous DMF (4 mL) under inert atmosphere is treated with NaH (60%, 28.8 mg, 0.72 mmol). After 20 min *N*-(2-chloroethyl)morpholine hydrochloride (37 mg, 0.2 mmol) is added in one portion and the reaction mixture is stirred at 80°C for 2 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture is distributed between water and ethyl acetate. The combined organic phases are dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated in vacuo. Flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate) yields 29 mg (34%) of the desired product and 26 mg of recovered starting material.

(d) Trifluoromethanesulfonic acid 8-(naphthalen-1-carbonyl)-5-pentyloxynaphthalen-2-yl ester: A stirred solution of (7-hydroxy-4-pentyloxynaphthalen-1-yl) naphthalen-1-yl methanone (1.2 g, 3.13 mmol) in anhydrous pyridine (12 mL) is treated at room temperature with trifluoromethanesulfonic anhydride (0.88 g, 3.13 mmol) and the mixture stirred under nitrogen for 48 h. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is diluted with sodium hydrogen carbonate solution and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with water, dried (MgSO₄) and the solvent removed under reduced pressure. The residue is purified by chromatography on silica gel (cyclohexane:ethyl acetate 9:1) to afford the desired product (1.0 g, 67%).

(e) [7-(4-Methylpiperazin-1-yl)-4-pentyloxynaphthalen-1-yl] naphthalen-1-yl methanone: A stirred mixture of trifluoromethanesulfonic acid 8-(naphthalen-1-carbonyl)-5-pentyloxynaphthalen-2-yl ester (40 mg, 0.084 mmol), *N*-methylpiperazine (20 mg, 0.2 mmol), cesium carbonate (38 mg, 0.12 mmol), palladium (II) acetate (2 mg, 10mol%), and BINAP (8 mg, 15mol%) in anhydrous dioxane (0.5 mL) is heated at 80 °C under an argon atmosphere for 30 h. The mixture is cooled to room temperature, diluted with water and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic extracts are washed with water, dried (MgSO₄) and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by HPLC. All fractions containing product are basified with sodium hydrogen carbonate and extracted with ethyl acetate. The organic extracts are combined, dried (MgSO₄) and evaporated to afford the product as the free base (12 mg, 31%).

Example 12: Synthesis of Substituted Bis-Aryl Ketones

Applicable to Ex: 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 74, 76, 77, 78.

(a) 8-(Naphthalene-1-carbonyl)-5-pentyloxynaphthalene-2-carbonitrile: A stirred mixture of trifluoromethanesulfonic acid 8-(naphthalen-1-carbonyl)-5-pentyloxynaphthalen-2-yl ester (1.0 g, 2.09 mmol), zinc cyanide (0.294 g, 2.51 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (0.121 mg, 0.1 mmol, 5 mol%) in anhydrous DMF (10 mL) is heated under an argon atmosphere at 90 °C for 3 h. The mixture is cooled to room temperature, diluted with water and extracted three times with ethyl acetate, having filtered off insoluble material through Celite filter aid. The combined organic extracts are washed with water, dried (MgSO₄) and the solvent removed under reduced pressure. The residue is purified by chromatography over silica gel (cyclohexane:ethyl acetate 9:1) to afford the desired product (0.53 g, 65%).

(b) Diallyl-(4-bromo-3-fluorophenyl)amine: A stirred mixture of 4-bromo-3-fluoroaniline (17.47 g, 91.9 mmol), allyl bromide (23.72 g, 251.1 mmol) and potassium carbonate (26.7 g, 193.5 mmol) in acetone (200 mL) is refluxed for 24 h. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is diluted with water and extracted twice into ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with water, dried (MgSO₄) and evaporated in vacuo. The residue is purified by chromatography over silica gel (cyclohexane) to afford the desired product (15.27 g, 62%).

(c) Diallyl-(11-oxatricyclo[6.2.1.0_{2,7}]undeca-2,4,6,9-tetraen-4-yl)amine: A stirred solution of diallyl-(4-bromo-3-fluorophenyl)amine (15.55 g, 57.6 mmol) in anhydrous ether (30 mL) and anhydrous furan (30 mL) is treated with a solution of *n*-butyllithium in hexanes (36 mL, 57.6 mmol; 1.6 M solution) at -70 °C under an argon atmosphere. After 1 h, the mixture is allowed to warm to room temperature and stirred for a further 4 h. The mixture is quenched with water and extracted three times into ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent removed under reduced pressure. The residue is purified by chromatography on silica gel (initial eluent cyclohexane, final eluent cyclohexane:ethyl acetate 19:1) to afford the desired product (5.4 g, 39%).

(d) 7-Diallylaminonaphthalen-1-ol: A stirred solution of diallyl-(11-oxatricyclo[6.2.1.0_{2,7}]undeca-2,4,6,9-tetraen-4-yl)amine (4.48 g, 18.74 mmol) in methanol (45 mL) and concentrated hydrochloric acid (4.5 mL) is refluxed for 5 h. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is diluted with water, neutralized with solid sodium hydrogen carbonate and extracted three times with ethyl acetate. The combined extracts are washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent removed under reduced pressure. The

residue is purified by chromatography on silica gel (initial eluent cyclohexane, final eluent cyclohexane:ethyl acetate 19:1) to afford the desired product (3.67 g, 82%).

(e) Diallyl-(8-pentyloxynaphthalen-2-yl)amine: To a stirred solution of *n*-pentanol (0.18 g, 2.1 mmol) and triphenylphosphine (0.55 g, 2.1 mmol) in anhydrous THF (10 mL) is added a solution of 7-diallylaminonaphthalen-1-ol (0.5 g, 2.1 mmol) and DIAD (0.45 mL, 2.1 mmol) in anhydrous THF (10 mL). After overnight stirring, the mixture is diluted with brine and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated to dryness. The residue is purified by chromatography on silica gel (initial eluent cyclohexane, final eluent cyclohexane:ethyl acetate 98:2) to afford the desired product (0.28 g, 43%).

(f) (6-Diallylamino-4-pentyloxynaphthalen-1-yl) naphthalen-1-yl methanone: To a stirred suspension of anhydrous aluminium chloride (0.24 g, 1.81 mmol) in anhydrous DCM (30 mL) is added naphthoyl chloride (0.205 mL, 1.36 mmol) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. After 15 min, a solution of diallyl-(8-pentyloxynaphthalen-2-yl)amine (0.28 g, 0.906 mmol) in anhydrous DCM (5 mL) is added dropwise and the mixture allowed to warm to room temperature and stirred under nitrogen overnight. The mixture is washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution (pH 8), and the aqueous phase additionally extracted three times with diethyl ether. The organic phases are combined, washed with water, dried (MgSO₄) and the solvent removed under reduced pressure. The residue is purified by chromatography on silica gel (initial eluent cyclohexane, final eluent cyclohexane:ethyl acetate 98:2) to afford the desired product (0.32 g, 75%).

(g) 5-Pentyloxynaphthalen-2-ol: A stirred mixture of naphthalene-1,6-diol (10.0 g, 62.5 mmol), 1-bromopentane (7.75 mL, 62.5 mmol) and sodium hydroxide (2.5 g, 62.5 mmol) in DMSO (100 mL) is heated at 100 °C for 6 h. After cooling to room temperature, the mixture is diluted with water and extracted three times into ethyl acetate. The combined extracts are washed several times with water, dried (MgSO₄) and the solvent removed under reduced pressure. The residue is purified by chromatography on silica gel (initial eluent cyclohexane:ethyl acetate 97:3; final eluent cyclohexane:ethyl acetate 90:10) to afford an inseparable mixture of the desired product and the isomeric 6-pentyloxynaphthalen-1-ol (6.18 g, 43%) having first eluted off the doubly-alkylated product, 1,6-bis-(pentyloxy)naphthalene.

(h) Acetic acid 5-pentyloxynaphthalen-2-yl ester: A stirred solution of 5-pentyloxynaphthalen-2-ol/ 6-pentyloxynaphthalen-1-ol (6.18 g, 26.8 mmol) in DCM (100 mL) in the presence of NEt₃ (4.4 mL, 31.6 mmol) is treated dropwise at 0 °C with a solution of acetyl chloride (2.24 mL, 31.5 mmol) in DCM (30 mL). After warming to room temperature and stirring for 3 h, the reaction

mixture is washed with brine, dried (MgSO_4) and the solvent removed under reduced pressure. The residue is purified by chromatography on silica gel (1.5% ethyl acetate in cyclohexane) to afford the desired product (4.56 g, 56%) and the isomeric acetic acid 6-pentyloxynaphthalen-1-yl ester (1.0 g, 13%).

(i) Acetic acid 8-(naphthalene-1-carbonyl)-5-pentyloxynaphthalen-2-yl ester: To a stirred suspension of anhydrous aluminium chloride (4.42 g, 33.09 mmol) in anhydrous DCM (290 mL) at 0 °C under nitrogen is added dropwise a solution of naphthoyl chloride (3.7 mL, 24.8 mmol) in anhydrous DCM (35 mL). After 15 min, a solution of acetic acid 5-pentyloxynaphthalen-2-yl ester (4.5 g, 16.54 mmol) in anhydrous DCM (70 mL) is added, and the reaction mixture is allowed to warm to room temperature and stir for 20 h. The mixture is washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution, the phases separated and the DCM removed under reduced pressure. The residue is taken up in diethyl ether and washed with water, dried (MgSO_4) and the solvent removed under reduced pressure. Purification by chromatography on silica gel (1-3% ethyl acetate in cyclohexane) affords the desired product (4.8 g, 68%) and naphthalene-1-carboxylic acid 8-(naphthalene-1-carbonyl)-5-pentyloxynaphthalen-2-yl ester (2.1 g), arising from naphthoyl replacement of the acetyl group.

(k) (7-Hydroxy-4-pentyloxynaphthalen-1-yl) naphthalen-1-yl methanone: A stirred solution of acetic acid 8-(naphthalene-1-carbonyl)-5-pentyloxynaphthalen-2-yl ester (4.8 g, 11.2 mmol) and naphthalene-1-carboxylic acid 8-(naphthalene-1-carbonyl)-5-pentyloxynaphthalen-2-yl ester (2.1 g, 3.9 mmol) in methanol (70 mL) in the presence of 5M NaOH solution (20 mL) is refluxed for 3 h. After cooling to room temperature, the mixture is diluted with water, acidified with acetic acid and extracted three times into ethyl acetate. The combined extracts are washed with water, dried (MgSO_4) and the solvent removed under reduced pressure. The residue is recrystallized from ethyl acetate to afford the desired product (3.7 g, 64%) as a bright yellow solid.

Example 13: Synthesis of Aryl-Heteroaryl Ketones

Applicable to Ex: 45, 92, 93.

(a) Isoquinolin-1-yl-(4-pentyloxynaphthalen-1-yl) methanone: To a solution of 1-iodo-4-pentyloxy-naphthalene (419 mg, 1.232 mmol) in THF (8 mL) at -78 °C (acetone/dry ice bath) is added dropwise, *n*-BuLi (0.99 mL, 2.5 M in hexanes). A yellow precipitate appears after a few minutes. After stirring for 30 min, a solution of isoquinoline-1-carbonitrile (210 mg, 1.364 mmol) in THF (2 mL) is added, dropwise, by syringe to give a deep red solution. The reaction mixture is withdrawn from the cold bath and allowed to warm to room temperature over 3 h. A vivid blue

solution resulted. Dilute sulfuric acid (2.5 mL, 10% v/v) is then added and the mixture is stirred for 45 min at room temperature. The reaction mixture is then diluted with ethyl acetate and the solution is washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate until basic (indicator paper), aqueous sodium thiosulfate (x 2) and brine; dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated on a rotary evaporator. The crude material is chromatographed on silica gel (gradient elution: cyclohexane/ethyl acetate 9/1 then 5/1 then 2/1) to give the title compound as a bright yellow, viscous oil, (270 mg, 59%).

(b) 4-Pentyloxy-1-naphthalene boronic acid: To a cooled (dry ice/acetone bath) solution of the 1-iodo-4-pentyloxy-naphthalene (0.993 g, 2.92 mmol) in THF (10 mL) under dry argon is added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 2.4 mL, 6.0 mmol), dropwise, *via* syringe. The reaction mixture becomes dark yellow and a precipitate appeared. After 0.5 h at the cooling bath temperature, trimethylborate (0.66 mL, 5.8 mmol) is added, dropwise, *via* syringe. The reaction flask is removed from the cold bath and the yellow colour faded to colourless after a few minutes. After 1.5 h, sulfuric acid (20% v/v, 3 mL) is added and the resulting suspension is distributed between ethyl acetate and water. The organic layer is washed with aqueous sodium thiosulfate (x 2) and brine, dried (anhydrous Na₂SO₄) and evaporated on a rotary evaporator. The residue is taken up in the minimum volume of DCM and applied to a silica gel column, which is eluted with cyclohexane/ethyl acetate (1/1) to give the boronic acid (267 mg, 35%).

(c) (4-Pentyloxynaphthalen-1-yl)quinolin-8-yl methanone: To a three-necked, flame-dried flask outfitted with a gas inlet and septum is added 8-hydroxyquinoline trifluoromethanesulfonate (122.8 mg, 0.442 mmol), 4-pentyloxy-1-naphthalene boronic acid (124.5 mg, 0.482 mmol), anhydrous potassium carbonate (199.7 mg, 1.447 mmol) PdCl₂dppf·CH₂Cl₂ complex (10.5 mg, 0.0128 mmol, Avocado) and sodium iodide (150 mg). The reaction flask is evacuated (house vacuum) and flushed with carbon monoxide from a balloon (3 cycles). Anisole 3 mL is added by syringe and the stirred orange reaction mixture is placed in a preheated oil bath at 80 °C. After 3 h, additional anisole (1 mL) is added and the reaction mixture is left to stir at 80 °C overnight. The reaction mixture, which becomes black, is allowed to cool to room temperature and diluted with ethyl acetate and water. The organic layer is washed with brine (x2), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated on a rotary evaporator. The crude material is chromatographed on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 5/1) to provide the title compound as a green oil (52 mg, 32%).

Example 14: Synthesis of Benzimidazolones, Benzimidazoles and Benzotriazoles

Applicable to Ex: 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162.

(a) N-(2-Pentyloxy-phenyl)-acetamide: 2-Acetamidophenol (5g, 33.09mmol) is dissolved in dry DMF (35mL) at room temperature. Cesium carbonate (17.25g, 52.53mmol) is added, followed by 1-bromopentane (6.15mL, 49.61mmol) and the mixture is stirred at 60°C for 16h. The reaction mixture is cooled to room temperature, diluted with water (400mL) and extracted with ethyl acetate (3x100mL). The ethyl acetate extracts are combined, washed with saturated brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give sufficiently pure product (6.02g, 82%).

(b) N-[5-(Naphthalene-1-carbonyl)-2-pentyloxy-phenyl]-acetamide: In a dried flask purged with dry nitrogen, aluminium chloride (5.45g, 40.86mmol) is suspended in dry 1,2-dichloroethane (50mL). The suspension is cooled with an ice-water bath before a solution of 1-naphthoyl chloride (4.51mL, 29.96mmol) in dry 1,2-dichloroethane (10mL) is added in one portion. After 10 minutes N-(2-pentyloxy-phenyl)-acetamide (6.02g, 27.24mmol) is added and the reaction mixture is allowed to warm to room temperature overnight. The mixture is poured onto a mixture of ice-water and 5M aqueous sodium hydroxide (sufficient quantity to make the aqueous layer basic), stirred for 15 minutes and extracted with ethyl acetate (4x100mL). The organic extracts are combined and washed with saturated brine (100mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by chromatography on silica gel using a Biotage apparatus (90g column; Dyax Corp.) and cyclohexane:ethyl acetate (2:1) as eluant to give the product as a thick oil (3.68g, 36%). A further 5.64g of slightly impure material is also obtained which is sufficiently pure to be used in subsequent reactions.

(c) (3-Amino-4-pentyloxy-phenyl)-naphthalen-1-yl-methanone: N-[5-(Naphthalene-1-carbonyl)-2-pentyloxy-phenyl]-acetamide (1.78g, 4.75mmol) is dissolved in methanol (20mL) at room temperature. Aqueous hydrochloric acid (10M, 20mL) is added and the mixture is heated at reflux for 1h. The reaction mixture is evaporated to dryness under reduced pressure, partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate and ethyl acetate and extracted with further portions of ethyl acetate (3x100mL). The ethyl acetate extracts are combined, washed with saturated brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product as a non-viscous brown oil. This is purified on silica gel using Biotage (90g column) and cyclohexane:ethyl acetate (4:1) as eluant to give pure product (0.97g, 61%).

(d) 3-[5-(Naphthalene-1-carbonyl)-2-pentyloxy-phenyl]-1-methoxyurea: Di-tert-butylidicarbonate (1.833g, 8.4mmol) is dissolved in dry DCM (20mL) at room temperature and DMAP (0.733g, 6mmol) is added. The reaction mixture is stirred at room temperature for 5 minutes before a solution of (3-amino-4-pentyloxy-phenyl)-naphthalen-1-yl-methanone (2.0g, 6mmol) in dry DCM

(10mL) was added. The mixture is stirred at room temperature for 30 minutes. DIEA (1.045mL, 6mmol) and methoxylamine hydrochloride (0.501g, 6mmol) are added and the reaction is stirred at room temperature for 4h. The reaction mixture is treated with water (200mL) and extracted with DCM (3x75mL). The DCM extracts are combined, washed with saturated brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product. This is chromatographed on silica gel using Biotage (40g cartridge) and cyclohexane:ethyl acetate (4:1) as eluant to give 1.25g of the expected product along with 0.66g of a product containing an additional *t*-butyloxycarbonyl group. This is taken up in DCM-trifluoroacetic acid (1:1, 6mL) and stirred at room temperature for 2h. Volatiles are removed under reduced pressure and the residue partitioned between DCM (20mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate (50mL). This mixture is extracted with further DCM (3x50mL) and the DCM extracts are combined, washed with saturated brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the expected product (1.88g, 77%).

(e) 1-Methoxy-7-(naphthalene-1-carbonyl)-4-pentyloxy-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-one: 3-[5-(Naphthalene-1-carbonyl)-2-pentyloxyphenyl]-1-methoxyurea (650mg, 1.6mmol) is dissolved in dry DCM (60mL) under a nitrogen atmosphere, the solution is cooled to 0°C and bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene (757mg, 1.76mmol) is added portionwise. The reaction mixture is allowed to warm to room temperature over 1.5h before water (200mL) is added. The mixture is extracted with DCM (3x100mL) and the DCM extracts are combined, washed with saturated brine (100mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product as a brown oil. This is chromatographed on silica gel using Biotage (40g cartridge) and cyclohexane:ethyl acetate (3:1) as eluant to give the expected product (0.34g, 53%).

(f) 4-(Naphthalene-1-carbonyl)-7-pentyloxy-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-one trifluoroacetate: 1-Methoxy-7-(naphthalene-1-carbonyl)-4-pentyloxy-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-one (800mg, 1.98mmol) is dissolved in glacial acetic acid (10mL) and zinc powder (5.18g, 79.22mmol) is added. The mixture is heated at 50°C and sonicated for 2h, cooled to room temperature and filtered through a pad of Celite filter aid. The Celite pad is washed with ethyl acetate and then the volatiles are removed under reduced pressure to give the product as an orange oil. Purification by chromatography on silica gel using Biotage (40g cartridge) and DCM:methanol (20:1) as eluant gave the desired product (0.67g, 90%).

(g) (2-Chloro-7-pentyloxy-3*H*-benzoimidazol-4-yl)-naphthalen-1-yl-methanone: 4-(Naphthalene-1-carbonyl)-7-pentyloxy-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-one (500mg, 1.34mmol) is dissolved in phosphorus oxychloride (10mL) and refluxed (oil bath temperature 105°C) for 30 minutes. The

reaction mixture is cooled to room temperature, poured onto ice-cold 2M aqueous sodium hydroxide to neutralise the mixture and extracted with DCM (3x100mL). The combined DCM extracts are washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (3x50mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product (500mg, 95%) which is used directly without further purification.

(h) (2-Benzylamino-7-pentyloxy-3*H*-benzoimidazol-4-yl)-naphthalen-1-yl-methanone trifluoroacetate: (2-Chloro-7-pentyloxy-3*H*-benzoimidazol-4-yl)-naphthalen-1-yl-methanone (55mg, 0.14mmol) and benzylamine (1mL) are heated together neat at 135°C for 4h and then cooled to room temperature. The crude reaction mixture is poured onto water (10mL), 10% aqueous hydrochloric acid (10mL) is added and the mixture is extracted with DCM (4x20mL). The DCM extracts are combined, washed with saturated brine (50mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product which is purified by preparative reverse phase hplc (Dynamax 300Å C18 column; 20% acetonitrile in water (+ 0.1% trifluoroacetic acid) to 100% acetonitrile over 30 minutes) to give 15.4mg of the desired product.

(i) Acetic acid 2,3-bis-acetylamino-phenyl ester: 2,3-Diaminophenol (3.226g, 25.99mmol) is dissolved in acetic anhydride (50mL) and the mixture heated at 70°C for 4h. The mixture is cooled to room temperature and allowed to stand for 48h. The precipitate formed is collected by filtration, washed with ethyl acetate and dried under vacuum to give a white solid (3.99g, 61%).

(k) N-(2-Acetylamino-6-hydroxy-phenyl)-acetamide (CAS Reg, No. 116345-46-1): Acetic acid 2,3-bis-acetylamino-phenyl ester (3.99g, 15.96mmol) is dissolved in dry methanol (50mL) under nitrogen atmosphere. A solution of sodium methoxide (from sodium metal (0.404g, 17.56mmol) in dry methanol (10mL)) is added and the mixture is stirred at room temperature for 16h. The solvent is removed under reduced pressure and water is added to the residue, which is then acidified to pH1 with 1M hydrochloric acid. The aqueous layer is concentrated under reduced pressure to precipitate the product which is recovered by filtration and dried under vacuum to give a white solid (1.96g, 59%).

(l) N-(2-Acetylamino-6-pentyloxy-phenyl)-acetamide: N-(2-Acetylamino-6-hydroxy-phenyl)-acetamide (1.46g, 7.02mmol) is dissolved in dry DMF (50mL) at room temperature. Cesium carbonate (2.97g, 9.13mmol) and 1-bromopentane (1.04mL, 8.42mmol) are added and the mixture is heated at 60°C for 20h and then stirred at room temperature for 4 days. Water (800mL) is added and the solution is extracted with DCM (4x100mL). The DCM extracts are combined, washed with saturated brine (50mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated under

reduced pressure to give the crude product, 1.95g. This is recrystallized from ethyl acetate/cyclohexane to give pure material (0.9g, 46%).

(m) N-(2-Acetylamino-3-iodo-6-pentyloxy-phenyl)-acetamide: To a solution of N-(2-acetylamino-6-pentyloxy-phenyl)-acetamide (0.9g, 3.24mmol) and periodic acid hydrate (129mg, 0.57mmol) in acetic acid-water-sulfuric acid (100:20:3; 10mL) is added iodine (332mg, 1.31mmol). The mixture is stirred at room temperature for 16h, diluted with 10% aqueous sodium thiosulfate (100mL) and then extracted with DCM (1x100mL), ethyl acetate (1x100mL) and diethyl ether (1x100mL). The organic extracts are combined, washed with saturated brine (50mL), dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product which is recrystallized from ethyl acetate to give pure material (550mg, 42%).

(n) 7-Iodo-2-methyl-4-pentyloxy-1*H*-benzoimidazole: N-(2-Acetylamino-3-iodo-6-pentyloxy-phenyl)-acetamide (100mg, 0.248mmol) is added to a solution of potassium hydroxide (139mg, 2.48mmol) in ethanol (5mL) and water (1mL). The mixture is heated at reflux for 3h, left to stand for 2 days and then heated at reflux for a further 6h before standing at room temperature for 8 days. Volatiles are removed under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate (10mL) and water (10mL) and extracted with further aliquots of ethyl acetate (3x10mL). The ethyl acetate extracts are combined, washed with saturated brine (50mL), dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product.

Purification by chromatography on silica gel (Biotage, 40g cartridge) using cyclohexane:ethyl acetate (3:1) as eluant gave the title compound (35.5mg, 42%).

(o) (2-Methyl-7-pentyloxy-3*H*-benzoimidazol-4-yl)-naphthalen-1-yl-methanone: 7-Iodo-2-methyl-4-pentyloxy-1*H*-benzoimidazole (35mg, 0.102mmol), anhydrous potassium carbonate (42mg, 0.306mmol), 1-naphthaleneboronic acid (19mg, 0.112mmol), and $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3mg, 0.003mmol) are mixed in anhydrous anisole (5mL) and placed under an atmosphere of carbon monoxide. The mixture is heated at 80°C for 20h, cooled to room temperature and diluted with water (10mL). The mixture is extracted with DCM (2x10mL) and ethyl acetate (3x10mL) and the organic extracts are combined, washed with saturated brine (50mL), dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product. This is purified by preparative reverse phase hplc (Dynamax 300Å C18 column; 20% acetonitrile in water (+ 0.1% trifluoroacetic acid) to 100% acetonitrile over 30 minutes) to give 12.7mg of the desired product.

(p) N-[2-(Acetyloxy)-6-nitrophenyl]-acetamide (CAS Reg. No. 69194-51-0): 2-Amino-3-nitrophenol (3g, 19.46mmol) is dissolved in acetic anhydride (20mL) and the mixture heated at 50°C for 16h. After cooling to room temperature, water (400mL) is added and the mixture is

extracted with DCM (3x100mL). The DCM extracts are combined, washed with saturated brine (50mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the pure title compound (4.14g, 89%).

(q) N-(2-hydroxy-6-nitrophenyl)-acetamide (CAS Reg. No. 59820-29-0): N-[2-(Acetyloxy)-6-nitrophenyl]-acetamide (4.13g, 17.35mmol) is dissolved in dry methanol (20mL) and a fresh solution of sodium methoxide (from sodium (0.6g, 26.03mmol) in dry methanol (15mL)) is added. The reaction mixture is stirred at 50°C for 2h, cooled to room temperature and the methanol removed under reduced pressure. Water (100mL) is added, the pH adjusted to pH1 using 2M aqueous hydrochloric acid and the solution extracted with ethyl acetate (3x100mL). The ethyl acetate extracts are combined, washed with saturated brine (50mL), dried (MgSO₄), filtered and left to stand at room temperature for 7 days. The crystals that formed are collected by filtration and dried to give pure product (1.5g, 44%). The mother liquor is concentrated under reduced pressure to give further crude product (2.3g), which is pure enough for use in subsequent reactions.

(r) N-(2-Nitro-6-pentyloxy-phenyl)-acetamide: N-(2-hydroxy-6-nitrophenyl)-acetamide (3.8g, 19.39mmol) is dissolved in dry DMF (25mL). Cesium carbonate (8.83g, 27.1mmol) and 1-bromopentane (23.26mmol) are added and the mixture is stirred at 80°C for 2h. After cooling to room temperature water (400mL) is added and the mixture is extracted with ethyl acetate (3x100mL). The ethyl acetate extracts are combined, washed with saturated brine (50mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product. This is recrystallised from ethyl acetate/*n*-hexane at 4°C to give the title compound (1.74g, 34%). The mother liquor is concentrated under reduced pressure to give further crude product which is purified by chromatography on silica gel (Biotage, 40g cartridge) using DCM:methanol (50:1) as eluant. This gives a further 0.79g (15%) of the title compound and 0.31g (7%) of the de-acetylated product, 2-nitro-6-pentyloxy-phenylamine.

(s) 2-Nitro-6-pentyloxy-phenylamine: N-(2-Nitro-6-pentyloxy-phenyl)-acetamide (1.74g, 6.53mmol) is dissolved in methanol (50mL) and 10M hydrochloric acid (25mL) is added. The mixture is heated at reflux for 4h, cooled to room temperature and the methanol removed under reduced pressure. The residue is adjusted to pH12 using 5M aqueous sodium hydroxide and extracted with ethyl acetate (3x100mL). The ethyl acetate extracts are combined, washed with saturated brine (50mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the pure product (1.46g, 100%).

(t) 3-Pentyloxy-benzene-1,2-diamine: 2-Nitro-6-pentyloxy-phenylamine (1.46g, 6.52mmol) is dissolved in ethyl acetate (20mL) and the flask is purged with nitrogen. 10% Palladium on

activated carbon (50mg) is added and the reaction is evacuated and purged three times with hydrogen. The mixture is stirred for 24h under a hydrogen atmosphere by means of a balloon filled with hydrogen gas. Methanol (20mL) is added to encourage solubilisation and the reaction stirred for a further 2h at room temperature. The reaction is purged with nitrogen, filtered through a pad of Celite filter aid and concentrated under reduced pressure to give a white solid that could be recrystallized from ethyl acetate/methanol to give the title compound (1.007g, 80%).

(u) 7-Pentyloxy-1*H*-benzoimidazole: 3-Pentyloxy-benzene-1,2-diamine (200mg, 1.03mmol) and trimethylorthoformate (2mL) are mixed together in a pyrex tube and subjected to microwave irradiation at 100W for 30 seconds in a Labwell MW10 laboratory microwave instrument. Removal of volatiles under reduced pressure gave the pure product as a cream solid (217mg, 100%).

(v) 4-Iodo-7-pentyloxy-1*H*-benzoimidazole: 7-Pentyloxy-1*H*-benzoimidazole (100mg, 0.49mmol) is dissolved in acetic acid-water-sulfuric acid (100:20:3; 5mL) and periodic acid hydrate (22mg, 0.098mmol) is added, followed by iodine (50mg, 0.196mmol). The reaction mixture is stirred at room temperature for 4h and at 80°C for 16h. After cooling to room temperature, 10% aqueous sodium thiosulfate (100mL) is added and the mixture is extracted with ethyl acetate (3x25mL). The ethyl acetate extracts are combined, washed with saturated brine (50mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product. This is purified by chromatography on silica gel (Biotage, 40g cartridge) to give the title compound (65mg, 40%).

(w) Naphthalen-1-yl-(7-pentyloxy-3*H*-benzoimidazol-4-yl)-methanone: 4-Iodo-7-pentyloxy-1*H*-benzoimidazole (65mg, 0.197mmol), anhydrous potassium carbonate (82mg, 0.591mmol), 1-naphthaleneboronic acid (37mg, 0.217mmol), and PdCl₂dppf · CH₂Cl₂ (9mg, 0.011mmol) are mixed in anhydrous anisole (5mL) and placed under an atmosphere of carbon monoxide. The mixture is heated at 80°C for 18h, cooled to room temperature and diluted with water (10mL). The mixture is extracted with DCM (2x10mL) and ethyl acetate (3x10mL) and the organic extracts are combined, washed with saturated brine (50mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product. This is purified by chromatography on silica gel (Biotage, 40g cartridge) using cyclohexane:ethyl acetate (3:1) as eluant to give the title compound (15mg, 21%).

(x) 7-Pentyloxy-1*H*-benzotriazole: 3-Pentyloxy-benzene-1,2-diamine (100mg, 0.516mmol) is dissolved in glacial acetic acid (5mL) and water (5mL). The reaction mixture is cooled to 0°C and a cold solution of sodium nitrite (39mg, 0.568mmol) in water (5mL) is added in one portion. The reaction mixture is allowed to warm slowly to room temperature overnight, diluted with

water (20mL) and extracted with DCM (3x50mL). The DCM extracts are combined, washed with saturated brine (50mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the title compound (90mg, 85%), which could be used without further purification.

(y) 4-Iodo-7-pentyloxy-1*H*-benzotriazole: 7-Pentyloxy-1*H*-benzotriazole (90mg, 0.439mmol) is dissolved in acetic acid-water-sulfuric acid (100:20:3; 10mL) and periodic acid hydrate (20mg, 0.088mmol) is added, followed by iodine (45mg, 0.176mmol). The reaction mixture is stirred at 80°C for 5h. After cooling to room temperature, 10% aqueous sodium thiosulfate (10mL) is added and the mixture is extracted with ethyl acetate (3x25mL). The ethyl acetate extracts are combined, washed with saturated brine (50mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product. This is purified by chromatography on silica gel (Biotage, 40g cartridge) to give the title compound (67mg, 46%) along with 124mg of mainly di-iodinated material (4,6-diiodo-7-pentyloxy-1*H*-benzotriazole) contaminated with the title compound.

(z) Naphthalen-1-yl-(7-pentyloxy-3*H*-benzotriazol-4-yl)-methanone: 4-Iodo-7-pentyloxy-1*H*-benzotriazole (67mg, 0.202mmol), anhydrous potassium carbonate (84mg, 0.607mmol), 1-naphthaleneboronic acid (38mg, 0.223mmol), and PdCl₂dppf · CH₂Cl₂ (17mg, 0.02mmol) are mixed in anhydrous anisole (5mL) and placed under an atmosphere of carbon monoxide. The mixture is heated at 80°C for 20h, cooled to room temperature and diluted with water (20mL). The mixture is extracted with DCM (2x10mL) and ethyl acetate (3x10mL) and the organic extracts are combined, washed with saturated brine (50mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude product. This is purified by chromatography on silica gel (Biotage, 40g cartridge) using cyclohexane:ethyl acetate (4:1) as eluant to give the title compound (44mg, 61%).

CHARACTERISING DATA

Compounds of the above tables are found to exhibit the following melting point data, HPLC retention data [min] and/or ion mass:

Ex.	melting point [°C]	Ion mass (ion)	Ex.	RT* [min]	Ion mass (ion)
2	118-119	372 M+	45	6.9, C	398 [M+H] ⁺
3	88-91	388 M+	47	3.4, C	451.2 [M+Na] ⁺

4	143-144	404 M+	48	8.4, A	371.4 [M+H] ⁺
5		418 [M+H] ⁺	49	10.7, C	525.3 [M+H] ⁺
6		404 M+	50	11.1, C	464.4 [M+H] ⁺
7	93-95	369 [M+H] ⁺	51	7.4, A	424.3 [M+H] ⁺
8	118-120	385 [M+H] ⁺	52	8.4, A	539.2 [M+H] ⁺
9	158-160	396 [M+H] ⁺	53	9.4, C	427.2 [M+H] ⁺
10	207-210	412 [M+H] ⁺	54	9.3, C	385.1 [M+H] ⁺
11	78-80	410 [M+H] ⁺	55	7.2, A	457.2 [M+H] ⁺
12		378 [M-H] ⁻	56	9.1, C	443.2 [M+H] ⁺
13		454 [M-H] ⁻	57	5.6, A	384.1 [M+H] ⁺
14		384 M+	58	7.2, A	499.3 [M+H] ⁺
15		400 M+	59	8.8, A	481.3 [M+H] ⁺
16		442 [M+Na] ⁺	60	5.1, A	467.3 [M+H] ⁺
17	58-63	382 [M-H] ⁻	61	5.1, A	453.3 [M+H] ⁺
18	70-71	399 [M+H] ⁺	62	6.1, A	384.1 [M+H] ⁺
19	107-108	437 [M+Na] ⁺	63	6.7, A	412.2 [M+H] ⁺
20		407 M+	64	7.1, A	412.2 [M+H] ⁺
21		405 M+	65	7.4, A	394.1 [M+H] ⁺
22		439 M+	66	6.6, A	437.3 [M+H] ⁺
23		494 [M+H] ⁺	67	7.4, A	399 [M+H] ⁺
24		355 M+	68	6.8, A	451.3 [M+H] ⁺
25	127-130	418 [M-H] ⁻	69	7.4, A	451.3 [M+H] ⁺
26		369 M+	70	7.6, A	412.3 [M+H] ⁺
27	95-100	383 [M-H] ⁻	71	8.4, A	413.3 [M+H] ⁺
28		335 M+	72	10.0, C	427.3 [M+H] ⁺
29		370 M+	73	8.7, C	413.1 [M+H] ⁺
30		367 M+	74	8.9, A	451.3 [M+H] ⁺
31	106-111	366 M+	75	8.0, C	470.4 [M+H] ⁺
32		388 M+	76	10.3, C	445 [M+H] ⁺
33		374 M+	77	6.9, A; 9.4, C	403 [M+H] ⁺
34		369 M+	78	7.6, A	450 [M-H] ⁻
35		426 M+	79		389 M+

36	92-94	385 M+	80		373 M+
37	126-130	385 M+	81	10.8, A	369.2 [M+H] ⁺
38	136-138	385 M+	82	8.1, A	414.3 [M+H] ⁺
39		398 M+	83	9.1, A	384.3 [M+H] ⁺
40		799 [2M+Na] ⁺	84	7.5, A	412 [M+H] ⁺
41		419 [M+H] ⁺	85	7.7, A	399.3 [M+H] ⁺
42		405 M+	86	7.6, A	414.2 [M+H] ⁺
43		377 M+	87	8.4, C	384.2 [M+H] ⁺
44		361 M+	88	8.0, C	370.3 [M+H] ⁺
45		398 [M+H] ⁺	89	8.7, C	370.4 [M+H] ⁺
46	55-60	389 M+	90	9.8, C	370.3 [M+H] ⁺
47		451.2 [M+Na] ⁺	91	7.1, A	412.2 [M+H] ⁺
			92	6.5, A	370.0 [M+H] ⁺

Ex.	RT* [min]	Ion mass (ion)	Ex.	RT* [min]	Ion mass (ion)
93	9.1, C	370.2 [M+H] ⁺	128	7.4, B	357 [M+H] ⁺
94	7.8, A	386 M+	129	7.8, B	385.4 [M+H] ⁺
95	7.5, A	393 M+	130	7.4, B	371.4 [M+H] ⁺
96	6.7, A; 9.2, C	436 [M+H] ⁺	131	8.4, A	383 [M+H] ⁺
97	9.0, C	437 [M+H] ⁺	132	8.7, A	397 [M+H] ⁺
98	7.1, A	455 [M+H] ⁺	133	9.8, B	368.4 [M+H] ⁺
99	11.9, C	455 [M+H] ⁺	134	8.0, A	382.3 [M+H] ⁺
100	7.2, C	498 [M+H] ⁺	135		371.2 [M+H] ⁺
101	6.7, A	462.2 [M+H] ⁺	136	8.4, C	371.3 [M+H] ⁺
102	6.7, A	462.3 [M+H] ⁺	137	6.7, A	395.2 [M+H] ⁺
103	7.3, A; 10.1, C	435 [M+H] ⁺	138	7.0, A	409.1 [M+H] ⁺
104	6.9, C	435 [M+H] ⁺	139	7.5, A	423.1 [M+H] ⁺
105	6.8, A	413 [M+H] ⁺	140	8.0, A; 10.8, C	383.2 [M+H] ⁺
106	6.3, A	412 [M+H] ⁺	141	7.2, A; 7.8, C	382.3 [M+H] ⁺

107	6.9, A; 3.4, C	385 [M+H] ⁺	142	7.3, A; 10.0, C	367.2 [M+H] ⁺
108	7.5, A; 6.8, C	427 [M+H] ⁺	143	7.3, A; 10.0, C	367.2 [M+H] ⁺
109	5.5, A	411 M ⁺	144	9.5, C	305.2 [M+H] ⁺
110	9.6, A	354 M ⁺	145	9.2, C	351.3 [M+H] ⁺
111	9.1, B	341 [M+H] ⁺	146	8.7, A	365.4 [M+H] ⁺
112	5.9, B	410.3 [M+H] ⁺	147	9.1, C	305.2 [M+H] ⁺
113	9.5, B	432 M ⁺	148	4.5, C	362.3 [M+H] ⁺
114	9.4, B	403.2 [M+H] ⁺	149	5.9, B	307 [M+H] ⁺
115	9.5, B	448.2 [M+H] ⁺	150	5.3, A; 5.9, C	373.2 [M+H] ⁺
116	7.1, B	446 [M+H] ⁺	151	5.8, A; 5.8, C	359.3 [M+H] ⁺
117	6.7, B	418 [M+H] ⁺	152	6.1, A; 8.0, C	360.3 [M+H] ⁺
118	5.7, B	426 [M+H] ⁺	153	7.6, A; 8.0, C	407.2 [M+H] ⁺
119	9.6, B		154	6.8, A; 7.3, C	375.2 [M+H] ⁺
120	9.3, B	354.3 [M+H] ⁺	155	6.3, A; 7.1, C	482.3 [M+H+H ₂ O] ⁺
121	9.5, B	427.2 [M+H] ⁺	156	7.9, A; 8.7, C	470.6 [M+H] ⁺
122	9.2, B	413.1 [M+H] ⁺	157	3.2, A; 3.6, C	547.3 [M+H+H ₂ O+MeCN] ⁺
123	7.2, B	418 [M+H] ⁺	158	7.9, A; 8.8, C	489.3 [M+H+H ₂ O+MeCN] ⁺
124	10.6, A	446 [M+H] ⁺	159	4.8, A; 5.3, C	457.4 [M+H] ⁺
125	6.1, A	424.2 [M+H] ⁺	160	5.4, A; 5.9, C	436.3 [M+H+H ₂ O] ⁺
126	6.5, A	467 [M+H] ⁺	161	5.2, A; 5.8, C	480.2 [M+H+H ₂ O] ⁺

127	9.7, B	368 [M+H] ⁺	162	7.6, A; 7.6, C	405.3 [M+H] ⁺
			163	4.6, A; 5.9 C	451.5 [M+H] ⁺

*HPLC conditions A: Kingsorb 3 micron C18 column, 30 x 4.6 mm, Gradient elution 10 to 100 % acetonitrile in water (+ 0.1 % trifluoroacetic acid) over 10 min.

HPLC conditions B: Kingsorb 3.5 micron C18 column, 50 x 4.6 mm, Gradient elution 10 to 100 % acetonitrile in water (+ 0.1 % trifluoroacetic acid) over 10 min.

HPLC conditions C: Kingsorb 3 micron C18 column, 30 x 4.6 mm, Gradient elution 10 to 100 % acetonitrile in water (+ 0.1 % trifluoroacetic acid) over 12 min.

Claims:

1. A compound of formula I



wherein

X is -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NH-, -P(O)(OCH₃)-, -P(O)(OH)-, -NH-, -N(CH₃)-, -NHC(O)NH-, -C(O)-, -C(O)O-, -NHC(O)-, -CH(OH)-, -CH=N-, -CH=CH-, -CH₂NH- or -C(=NH)-;

R¹ is aryl or heteroaryl;

R² is hydrogen, OR⁴ or NR⁵R⁶;

R⁴ is C₁-C₈alkyl or C₂-C₈alkenyl;

R⁵ and R⁶ independently are hydrogen, C₁-C₈alkyl or C(O)C₁-C₈alkyl; and

R³ is hydrogen, cyano, heteroaryl, heterocycloalkyl, C(O)R⁷, OR⁸ or NR⁹R¹⁰;

R⁷ is OH, C₁-C₄alkoxy, NH₂, NHCH₂C(O)OH or aryl;

R⁸ is hydrogen, C₁-C₈alkyl, C(O)C₁-C₄alkyl or C(O)-aryl; and

R⁹ and R¹⁰ independently are hydrogen, C₁-C₈alkyl or C₂-C₄alkenyl;

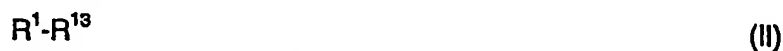
with the proviso that when X is -C(O)- and R² and R³ are hydrogen or R² is H and R³ is 4-methoxy, R¹ is neither 1-naphthyl nor 4-methoxy-1-naphthyl;

in free base or acid addition salt form.

2. A compound of claim 1 wherein X = -C(O)-, R¹ = naphthyl, R² = -O-(CH₂)₄CH₃ and R³ = -H.

3. A process for the production of a compound of formula I according to claim 1, comprising the steps of

(a) reacting a compound of formula II



wherein R¹ is as defined as in claim 1 and R¹³ is -OH, -SH, -I, -Cl, 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene-, -COOH, -NH₂, -H, -carbonitrile, -O-trifluoromethansulfonyl, -C(O)Cl, with a compound of formula III



wherein R^2 and R^3 are as defined as in claim 1, Y is $-O-$, $-S(O)_2O-$, $-P(O)(OCH_3)-$, a single bond, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-B(OH)_2$, and R^{14} is e.g. hydrogen, $-I$, $-Cl$, thus obtaining a compound of formula Ia



wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined as in claim 1, and X' is $-CO-$, $-S-$, $-P(O)(OCH_3)-$, $-NH-$, $-S(O)_2-$ -(obtainable via process (a) when binding partner at $R^1 = N$), $-S(O)_2NH-$, $-C(O)O-$, $-CH=N-$, $-CH(OH)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(=NH)-$; or

(b) converting a compound of formula Ia into a compound of formula Ib



wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined as in claim 1, and X'' is $-SO-$, $-S(O)_2-$ (obtainable via process (b) when binding partner at $R^1 = C$), $-N(CH_3)-$, $-P(O)OH-$, $-CH_2NH-$, $-CH=CH-$,

and recovering the so obtained compound of formula Ia and formula Ib in free form or in form of a salt.

4. A compound of claim 1 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for use as a pharmaceutical.

5. A compound of claim 1 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for use in the treatment or prevention of a disease or condition in which cannabinoid receptor activation plays a role or is implicated.

6. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 in free base or pharmaceutically acceptable acid salt form, in association with a pharmaceutical carrier or diluent.
7. The use of a compound of claim 1 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, as a pharmaceutical for the treatment or prevention of a disease or condition in which cannabinoid receptor activation plays a role or is implicated.
8. A combination which comprises (a) a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 in free base or pharmaceutically acceptable acid salt form and (b) a second drug substance, said second drug substance being for example for use in the treatment and prevention of chronic pain, osteo and rheumatoid arthritis, teno-synovitis and gout, wherein the active ingredients are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier; for simultaneous, separate or sequential use.
9. A method for treating or preventing a disease or condition in which cannabinoid receptor activation plays a role or is implicated, in a subject in need of such treatment, which comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form.
10. A method of treating a mammal having a disease or condition in which cannabinoid receptor activation plays a role or is implicated comprising administering to the animal a combination which comprises (a) a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 in free base or pharmaceutically acceptable acid salt form and (b) a second drug substance, said second drug substance being for use in the treatment and prevention of chronic pain, osteo and rheumatoid arthritis, teno-synovitis and gout and in which the compounds can also be present in the form of their pharmaceutically acceptable salts.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 May 2002 (30.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/042248 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07C 43/215,
43/23, 49/84, 65/40, 69/712, 69/767, 205/34, 217/76,
217/94, 225/22, 231/12, 233/60, 235/84, 249/08, 251/24,
255/56, 259/18, 275/32, 311/08, 311/29, 317/22, 323/21,
323/42, C07D 215/08, 215/20, 215/32, 215/58, 217/02,
271/12, 285/14, 295/10, C07F 9/30, 9/32, A61K 31/00,
A61P 29/00

WC1E 6BN (GB). DZIADULEWICZ, Edward, Karol
[GB/GB]; The Novartis Institute for Medical Sciences, 5
Gower Place, London WC1E 6BN (GB). SCHOPFER,
Ulrich [DE/DE]; Mauerstrasse 4, 79539 Lörrach (DE).

(21) International Application Number: PCT/EP01/13605

(22) International Filing Date:
22 November 2001 (22.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate
Intellectual Property, Patent & Trademark Department,
CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(30) Priority Data:
0028702.9 24 November 2000 (24.11.2000) GB

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

(71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT];
Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

Published:
— with international search report

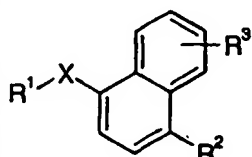
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BRAIN, Christo-
pher, Thomas [GB/GB]; The Novartis Institute for
Medical Sciences, 5 Gower Place, London WC1E 6BN
(GB). CULSHAW, Andrew, James [GB/GB]; The Nova-
tis Institute for Medical Sciences, 5 Gower Place, London

(88) Date of publication of the international search report:
19 December 2002

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: NAPHTHALENE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to naphthalene derivatives of formula (I), wherein X is S, S(O), S(O)₂, S(O)₂NH, P(O)OCH₃, P(O)OH, NH, N(CH₃), NHC(O)NH, C(O), C(O)O, NHC(O), CH(OH), CH=N, CH=CH, CH₂NH, C(=NH); R¹ is aryl or heteroaryl; R² is hydrogen, OR⁴ or NR⁵R⁶ and the other variables are as defined in the description, and the preparation thereof. The compounds of formula (I) are useful as pharmaceuticals in treating or preventing a disease or condition in which cannabinoid receptor activation plays a rôle or is implicated. (I)

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C43/215 C07C43/23 C07C49/84 C07C65/40 C07C69/712
 C07C69/767 C07C205/34 C07C217/76 C07C217/94 C07C225/22
 C07C231/12 C07C233/60 C07C235/84 C07C249/08 C07C251/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 939 429 A (A. SANYAL, ET AL.) 17 August 1999 (1999-08-17) the whole document	1-10
X	Y. KITA, ET AL.: "Novel and direct nucleophilic sulphenylation and thiocyanation of phenol ethers using a hypervalent iodine(III) reagent" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 60, no. 22, 3 November 1995 (1995-11-03), pages 7144-7148, XP002206002 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-3263 compounds 2g,h	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 July 2002

Date of mailing of the international search report

12/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intel national Application No

PCT/EP 01/13605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C255/56 C07C259/18 C07C275/32 C07C311/08 C07C311/29
 C07C317/22 C07C323/21 C07C323/42 C07D215/08 C07D215/20
 C07D215/32 C07D215/58 C07D217/02 C07D271/12 C07D285/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>H.E. ZIEGER, ET AL.: "2-Chloro-3-dimethylamino-6-phenylsulphon- ylphenyllithium" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 27, no. 9, September 1962 (1962-09), pages 3270-3273, XP002206003 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-3263 compound VII</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p>	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

16 July 2002

Date of mailing of the International search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/13605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/10 C07F9/30 C07F9/32 A61K31/00 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	G. SCHROETER: "Über Acylierung von Anilin-sulfosäuren" BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT, vol. 39, 1906, pages 1559-1570, XP002206004 Verlag Chemie, Weinheim, DE page 1565, line 10 - line 15 ----	1
X	DE 10 16 717 B (KALLE) 3 October 1957 (1957-10-03) example 4 ----- -/-	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 July 2002

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/13605

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	R. HUISIGEN, ET AL.: "Zur Thermolyse des 2-Azido-4,6-dimethyl-pyrimidins; Reaktionen des Azens" TETRAHEDRON LETTERS, no. 30, June 1969 (1969-06), pages 2595-2598, XP002206005 Elsevier Science Publishers, Amsterdam, NL ISSN: 0040-4039 Compound 21	1
X	F. KURZER: "The conversion of arylamines into symmetrical diarylureas. The melting points of certain substituted ureas" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1949, pages 2292-2295, XP002206006 Royal Society of Chemistry, Letchworth, GB page 2295, line 8 - line 27	1
X	R. NEIDLEIN, ET AL.: "Heterocyclische 12-pi- und 14-pi-systeme, 34. Untersuchungen zum Reaktionsverhalten von 2-Phenyl-5H-naphtho[1,8-bc]furan-2-on (Oxapseudophenalenon)" LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, no. 7, 30 July 1979 (1979-07-30), pages 959-964, XP002206007 Verlag Chemie, Weinheim, DE ISSN: 0170-2041 compounds 3a-c	1
X	T. NAKAYMA, ET AL.: "Synthesis and structure-activity study of protease inhibitors. II. Amino- and guanidino-substituted naphthoates and tetrahydronaphthoates" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 32, no. 10, October 1984 (1984-10), pages 3968-3980, XP002206219 Pharmaceutical Society of Japan, Tokyo, JP ISSN: 0009-2363 compound II f	1,4
X	G.O. DOAK, ET AL.: "Arsene oxides of naphthalene and biphenyl" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 64, no. 5, May 1942 (1942-05), pages 1064-1066, XP002206008 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0002-7863 page 1065, left-hand column, last paragraph	1

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int nal Application No
PCT/EP 01/13605

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>W.A. DENNY, ET AL.: "Potential antitumour agents. 29. Quantitative structure-activity relationships for the antileukaemic bisquaternary ammonium heterocycles"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 22, no. 2, February 1979 (1979-02), pages 134-150, XP002139936</p> <p>American Chemical Society, Washington, DC, US</p> <p>ISSN: 0022-2623</p> <p>page 148, right-hand column, paragraph 11</p>	1
X	<p>US 1 874 581 A (W. NEELMEIER, ET AL.)</p> <p>30 August 1932 (1932-08-30)</p> <p>example 4</p>	1
X	<p>W.F. MICHNE, ET AL.: "Novel inhibitors of potassium ion channels on human T lymphocytes"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 11, no. 38, 26 May 1995 (1995-05-26), pages 1877-1883, XP002079143</p> <p>American Chemical Society, Washington, DC, US</p> <p>ISSN: 0022-2623</p> <p>compounds 15,16</p>	1
X	<p>A. GANGJEE, ET AL.: "2,4-Diamino-5-deaza-6-substituted pyrido'2,3-d!pyrimidine antifolates as potent and selective nonclassical inhibitors of dihydrofolate reductases"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 39, no. 7, 29 March 1996 (1996-03-29), pages 1438-1446, XP002206009</p> <p>American Chemical Society, Washington, DC, US</p> <p>ISSN: 0022-2623</p> <p>compound 23-25</p>	1
X	<p>A. GANGJEE, ET AL.: "6-Substituted 2,4-diamino-5-methylpyrido'2,3-d!pyrimidines as inhibitors of dihydrofolate reductases from Pneumocystis carinii and Toxoplasma gondii and as antitumour agents"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 10, 12 May 1995 (1995-05-12), pages 1778-1785, XP002206010</p> <p>American Chemical Society, Washington, DC, US</p> <p>ISSN: 0022-2623</p> <p>compound 5a</p>	1,4
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/13605

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D. TANIYAMA, ET AL.: "A facile and efficient asymmetric synthesis of (+)-salsolidine" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 41, no. 29, 15 July 2000 (2000-07-15), pages 5533-5536, XP004209507 Elsevier Science Publishers, Amsterdam, NL ISSN: 0040-4039 compounds 2e, 2f	1
X	E. NOELTING, ET AL.: "Über Farbstoffe der Naphtyl-diphenyl-methan-, Dinaphtyl-diphenyl-methan- und Trinaphtyl-methan-Reihen" BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT, vol. 37, 1904, pages 1899-1920, XP002206011 Verlag Chemie, Weinheim, DE page 1905 -page 1906	1
X	GB 1 200 273 A (SHELL INTERNATIONALE RESEARCH) 29 July 1970 (1970-07-29) example 39	1
X	V.A. CHAUZOV: "Stereospecific transition from phenyl(1-naphthyl)phosphinothioic acid to S-ethyl phenyl(1-naphthyl)phosphinothioate, methyl phenyl(1-naphthyl)phosphinate, and N,N-diethyl-P-phenyl-P-(1-naphthyl)phosphinic amide" JOURNAL OF GENERAL CHEMISTRY OF THE USSR, vol. 51, no. 8, pt. 2, August 1981 (1981-08), page 1650 XP002206012 Consultants Bureau, New York, US compound III	1
X	K.H. GRELLMANN, ET AL.: "Reactivity and decay pathways of photoexcited anilinonaphthalenes" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 104, no. 23, 17 November 1982 (1982-11-17), pages 6267-6272, XP002206013 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0002-7863 compounds 1-MAN, 1-AN	1

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/13605

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>C.J. CAVALLITO, ET AL.: "Choline acetyltransferase inhibitors. Styrylpyridine analogues with nitrogen-atom modifications" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 14, no. 2, February 1971 (1971-02), pages 130-133, XP002206014 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623 compounds I-VI, VIII, IXa, IXb</p>	1

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1 (partially)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which part(s) of the claim(s) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT).

For these reasons it appears impossible to execute a meaningful search and /or to issue a complete search report over the whole breadth of the claim(s). The search and the report for those claims can only be considered complete for the compounds with characterising data listed in the table on pages 37-39 of the description (i.e. examples 2-47,93-127).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 01/13605

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 9-10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1 (partially)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/13605

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5939429	A	17-08-1999	NONE	
DE 1016717	B	03-10-1957	NONE	
US 1874581	A	30-08-1932	NONE	
GB 1200273	A	29-07-1970	CH 505152 A	31-03-1971
			DE 1810431 A1	11-06-1970
			NL 6817815 A	16-06-1970
			BE 725475 A	13-06-1969

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.